

①日本国特許庁

①特許出願公開

公開特許公報

昭53—41415

⑤Int. Cl. ²	識別記号	⑤日本分類	庁内整理番号	④公開	昭和53年(1978)4月14日
C 07 D 451/00		30 C 2	7057-44	発明の数	1
C 07 D 453/00		16 E 62	6736-44	審査請求	未請求
C 07 D 455/00		16 E 63	6736-44		
C 07 D 457/00		16 E 64	6736-44		
C 07 F 9/56 //		30 H 52	5727-44		
A 61 K 31/475	ADU	30 G 133.321	6617-44		(全34頁)
A 61 K 31/485	ADU	30 G 133.323	6617-44		
A 61 K 31/49	ADU	30 G 133.324	6617-44		
A 61 K 31/675	ADU	30 G 153	6617-44		

④新規制癌剤の製法

オーストリア国1160ウィーン・
アルネットガツセ70/6

②特 願 昭52-76425

①出 願 人 バシリイ・ノビシキー

②出 願 昭52(1977)6月27日

オーストリア国1160ウィーン・
アルネットガツセ70 6優先権主張 ③1976年6月28日③オーストリ
ア国(AT)④A4728/76

④代 理 人 弁理士 砂川五郎 外1名

②発 明 者 バシリイ・ノビシキー

明 細 書

1. 発明の名称

新規制癌剤の製法

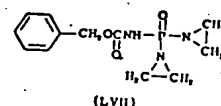
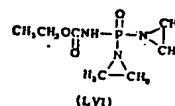
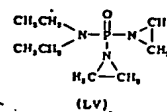
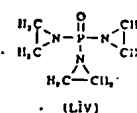
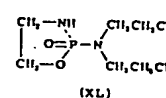
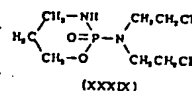
2. 特許請求の範囲

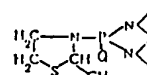
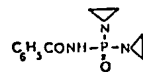
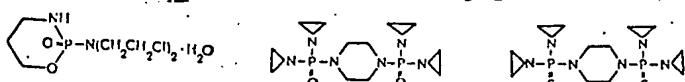
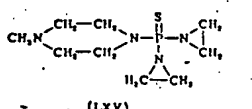
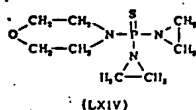
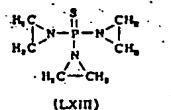
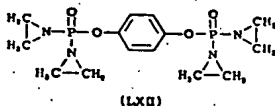
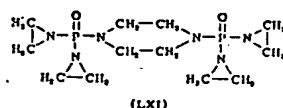
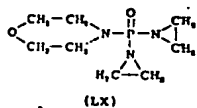
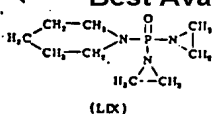
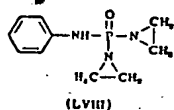
(1)、場合により自体制癌作用を有しているもいアルカロイドを、好ましくはアルキル化剤、代謝拮抗剤及び抗生物質並びにその他の至癌性有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製薬に使用しうる塩に変え、その際塩基チオ燐酸-トリ-(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ燐酸-ジ-(エチレンイミド)-N-ヘリベリノール-エチルアミド及びクサノオウからの結合イソキノリン系-アルカロイドのN,N',N"-トリエチレンチオ燐酸アミド誘導体は使用しなことを特徴とする新規制癌剤の製法。

(2)、アルカロイドとして、コフチシン、ステロピン、ベルベリン、プロトピン、アロ-クリプトピン、スバルタイン、ユリサミン、ケリジメリン、オキサンギナリン、サンギナリン、ジヒドロサンギナリン、ケリトニン、ホモケリトニン、メトキケリトニン、

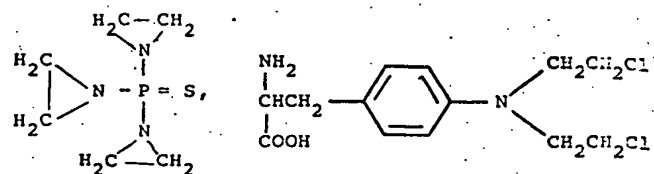
ケレリスリン、ケリルテン、フィンブラステン、コルキシソ、コルキセイソ、デスアセチル-N-メチルコルキニンの中から1種を使用する特許請求の範囲が1項記載の製法。

(3) 他の制癌剤として、

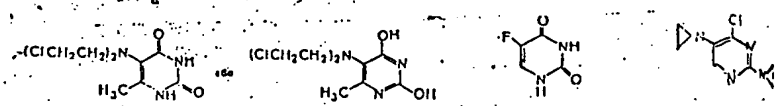
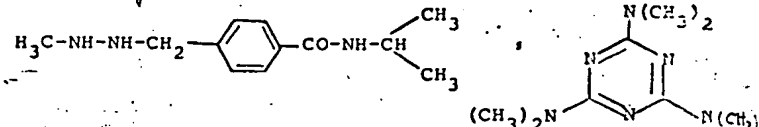





窒素ロスト (Stickstofflost)、シフロホスファミド、
トリウムシコン、クロラムフェニル、ブナルファン、



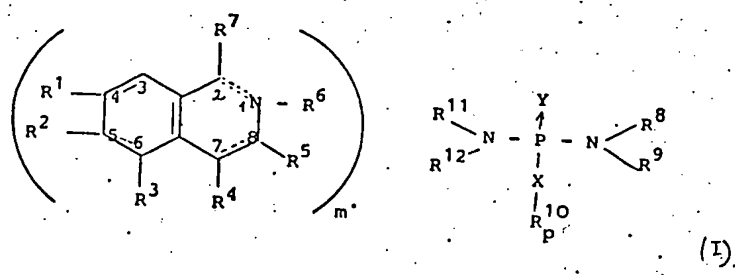
ニコミン、マンニトール-窒素ロスト、アマトアテ
リン、6-メルカプト-アリン、5-フルオロウラシル、
シトシン-アラビノシド、グインカロイコブラステ
ン、グインクリスチン、ポドフィリン、アクチノ
マイシンC、アクチノマイシンD、ミトラマイシン、
マイトマイシンC、アドリアマイシン、ブレオマイシ
ン、アスパラギナーゼ、イベンズメチン (Ibenzo-
methicin)。



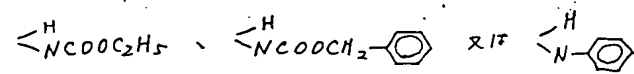
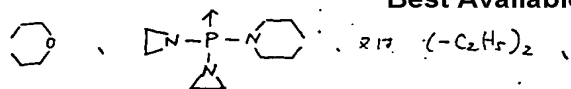
にナチレンジオキニ置き換わしてもよく、 R^4 及び R^5 は、
これらが結合している炭素原子と共に、場合により
全部又は一部分脱水素したフェニル基又はナフチル
基を形成し、これらはメチル、エトキル又はジ
オキメチルで置換されているとき、その際 R^7 は
H 又は $-O-$ 又は $-CH_2-CO-CH_2-$ 鎖を介して結合し
た同じ環系をもち、 R^6 は CH_3 をもち、1, 2
位 R^4 又は R^5 は 7, 8 位に二重結合が存在している
とき、また R^4 又は R^5 は、これらが結合している炭素
原子及び窒素原子と共に、場合により一部分脱水素
したベンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、
これらの環はメチル基、オキ基、メチル基又はジ
オキメチル基で置換されているとき、その際 1-位
結合は 1, 2-位には存在しないとき、 R^4 及び R^5
は水素をもち、 $R^8 + R^9$ 又は $R^{11} + R^{12}$ は $-CH_2-CH_2-$
をもち、 $Y = S$ 、 $X = N$ 又は $P = 2$ の場合、 R^2
は $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 又は
 $-CH_2-CH_2-N-CH_2-CH_2-$ をもち、 $Y = S$ 、 $X = N$ 、
 $n = 2$ の場合、 R^3 は $-CH_2-CH_2-$ 、、

(式中 R は H 又は CH_3 をもち) のうちの1種を
使用する持許請求の範囲を1項又は2項記載の製
法。

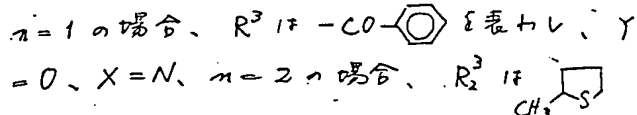
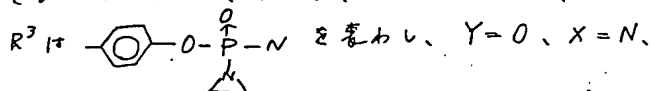
(4). 一般式 (I):



[式中 R^1 、 R^2 又は R^3 はそれぞれ独立に水素又はメチ
ル基をもち、その際 R^1 と R^2 又は R^2 と R^3 は一様



を表わし、 $Y=S$ 、 $X=O$ 、 $n=1$ の場合、



を表わし、 $Y=O$ 、 $X=O$ 、 $n=1$ の場合、 R^8/R^9 及び R^1 はそれぞれ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ を表わし、 R^{11} は水素を表わし、 $R^{10}+R^{12}$ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は

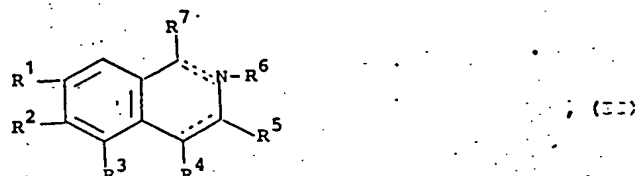
$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、 $Y=S$ 、 $X=N$ 、 $p=1$ の場合、 R^3 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わす。但しチオ燐酸トリ-(*N*-サンギナリノール)-エテルアミド、チオ燐酸ジ-(エチレンイミド)-*N*-ベルベリノール-エテルアミド並びにクサノオウからの縮合イソキノリン系アルカロイドの *N*、*N'*、*N''*-トリエチレンチオ燐酸アミド誘導体を除く] のアルカロイドの燐誘導体及び

-7-

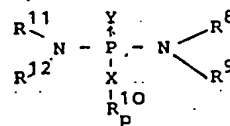
遊離塩基の形の特定のアルカロイドのチオ燐酸エステルは、既に公知である。この種の公知誘導体の例は、チオ燐酸ジ-(エチレンイミド)-*N*-ベルベリノール-エテルアミド、チオ燐酸トリ-(*N*-サンギナリノール)-エテルアミド及びクサノオウの縮合イソキノリン系の全アルカロイドのチオ燐酸アミド誘導体である。

これらの化合物はすべて、制細胞作用を有する。しかしこれらは水に極めて難溶性であり、薬学的に応用するため、有機溶剤に溶解し得たはならないという欠点を有する。これらを溶解するには、水 1.5 部、分子量 400 のポリエチレングリコール 1.5 部及びジメチルスルホキシド 2 部の溶剤混合物が特に適当であることが実証された。
 特注 注射用溶液を調整するための溶剤として水を使用することは、常に同じ目的で有機溶剤を使用するより好ましいことは別としても、特にジメチルスルホキシドは毒性を示すので、製薬の目的に使用するには適当でない。ところで意外に、本発明有効成分を生化学的に許容する酸と塩に変

その、生化学的に許容する酸との塩を製造する
 ため、一般式 (I)



[式中 $R^1 \sim R^7$ は下記のものに表わす] のアルカロイド
 又はその塩を一般式；



[式中 X 、 Y 、 p 及び $R^8 \sim R^{12}$ は下記のものに表わす]
 の化合物と反応させ、反応生成物を場合により適
 に変える特許請求の範囲第 1 項～第 3 項の 1 に
 記載の製法。

3. 発明の詳細な説明

本発明は、新規制癌剤の製法に関する。

新規化合物は、変異原性物質及び有害生物防除剤としても使用できる。

-8-

之と、該有効成分をその制細胞作用を失
 なくす、すなわち好ましくない副作用を起さず、
 水に易溶性の形に変えうることが判った。

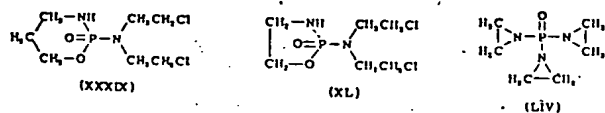
更に、ほとんどすべてのアルカロイドは、常用
 の制癌剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗
 剤等と共に、出発物質より高い治療効果
 及びそれより著しく少ない中毒作用を有する、特
 定の化合物を生ずることが判った。


従って、本発明の対象は新規制癌剤の製法であ
 る。場合により自体制癌作用を有しているアル
 カロイドを、好ましくはアルキル化剤、代謝拮抗
 剤及び抗生物質並びに他の至薬含有有機化合
 物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得ら
 れる生成物を場合により製薬に使用しうる塩に変え、
 その際塩基チオ燐酸トリ-(*N*-サンギナリノール)-ニ
 テルアミド、チオ燐酸ジ-(エチレンイミド)-*N*-ベル
 ベリノール-エテルアミド及びクサノオウからの縮合
 イソキノリン系-アルカロイドの *N*、*N'*、*N''*-トリエチレ
 ンチオ燐酸アミド誘導体は使用しないことを特徴と
 する。

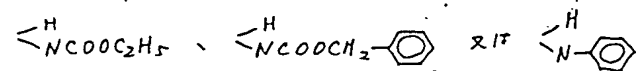
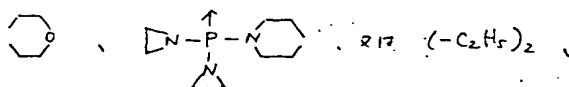
アルカイド成分として、~~Best Available Copy~~ロ

ヒン、ベルベリン、プロトヒン、アロ-フリフト
トピン、スハルテイン、コリサミン、ケリジメリン、
オキニサンギナリン、サンギナリン、ジヒドロキ
ニサンギナリン、ケリトニン、ホモケリトニン、
メトキシケリトニン、ケレリスリン、ケリルチン、
ウインフラスチン、コルキニン、コルニセイン、デ
スアセチル-N-メチル-コルキニンが特に適当であ
ることを判明した。

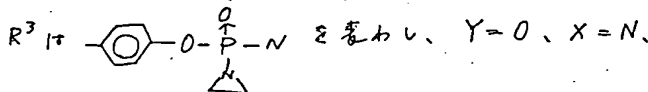
本発明の反応に使用する制癌剤として、特
に下記のものに該当する；



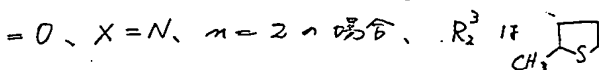
にナフレンジオキサン基を表わしてもよく、 R^0 及び R^1 は、
 これらが結合している炭素原子と共に、場合により
 全部又は一部分脱水素したフェニル基又はナフチル
 基を形成し、これらはメチル、エトキチル又はジ
 オキメチルで置換されているとよく、その際 R^7 は
 H又は $-O$ 又は $-CH_2-CO-CH_2-$ 鎖を介して結合し
 た同じ環系を表わし、 R^0 は CH_3 を表わし、1,2-
 位及び/又は7,8位に二重結合が存在している
 とよく、また R^0 及び R^1 は、これらが結合している炭素
 原子及び炭素原子と共に、場合により一部分脱水素
 したベンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、
 これらの環はメチル基、オキチル基、メチル基又はジ
 オキメチル基で置換されているとよく、その際C-N
 結合は1,2-位には存在しないとしてよく、 R^0 及び R^1
 は水素を表わし、 $R^0 + R^1$ 及び $R^0 + R^1$ は $-CH_2-CH_2-$
 と表わし、 $Y=S$ 、 $X=N$ 及び $p=2$ の場合、 R_2^3
 は $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH_2-O-CH_2-CH_2-$ 又は
 $-CH_2-CH_2-N(CH_3)-CH_2-CH_2-$ と表わし、 $Y=S$ 、 $X=N$ 、
 $n=2$ の場合、 R_2^3 は $-CH_2-CH_2-$ 、、



を表わし、 $Y=S$ 、 $X=O$ 、 $n=1$ の場合、



$n=1$ の場合、 R^3 は $-CO-$ attached to a benzene ringと表わし、 Y



と表わし、 $Y=O$ 、 $X=O$ 、 $n=1$ の場合、 R^0 及び R^1

はそれぞれ $-CH_2-CH_2-Cl$ と表わし、 R^1 は水

素を表わし、 $R^0 + R^1$ は $-CH_2-CH_2-$ 又は

$-CH_2-CH_2-CH_2-$ と表わし、 $Y=S$ 、 $X=N$ 、 $p=1$

の場合、 R^3 は $-CH_2-CH_2-$ と表わす。但しチオ燐

酸-トリ-(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チ

オ燐酸-ジ-(エチレンイミド)-N-ベルベリノール-エ

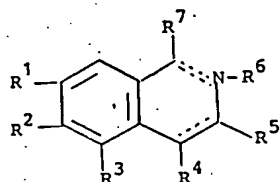
チルアミド並びにクサノオウからの結合イソキノリン

系アルカロイドのN、N'、N'-トリエチルチオ燐酸ア

ミド誘導体を除く]のアルカロイドの誘導体及び

-15-

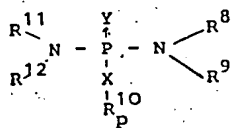
の、薬理学的に許容しうる酸との塩を製造する
 一般式(II)



(II)

[式中 $R^1 \sim R^7$ は前記のもの表わす]のアルカロイド

又はその塩を一般式:



[式中 X 、 Y 、 p 及び $R^8 \sim R^{12}$ は前記のもの表わす]

の化合物と反応させ、反応生成物を場合により塩

に変えることを特徴とする。

造塩は、実際には、自体充分水溶性であ
 って、従って充分水溶性の塩を生ずる生理學
 的に許容の酸を用いて実施することができ、

経済的理由から、塩酸を使用し、それにより和
 成する塩酸塩を生ずることが有利である。

-16-

本発明により得られる新規アルカロイド-チオ

燐酸アミド-塩は、制細胞作用及び従って薬理

作用の点で対応する塩基とは異なる。しかし、

本発明による化合物は、その若くは水溶性

のため容易にかつ正確に計量でき、従来必

ず使用された有機溶剤に基づき有害な副作用を

生じない。

式(II)のアルカロイド塩としては、ベルベリン、

サンギナリンの塩、特に塩、並びにクサノオウ

のアルカロイドの塩が該当する。

本発明方法は、アルカロイド塩を制細胞剤と、

好ましくは溶剤又は溶剤混合物中で、高めた温

度で反応させることにより実施させる。しかし、

まずアルカロイド塩基をチオ燐酸アミドと反応させ、

その後反応生成物を塩に変えることができる。

制細胞剤とアルカロイドとの化合物を有機溶剤

中でその所望の酸と反応させるのが有利であ

り、その際造塩後、その所望の塩が生ずるが、

又は水或いは酸水溶液と振盪することにより水溶液

中に抽出することが出来る。

次に、実施例に基づいて本発明を詳述するが、本発明は

これに限定されるものでない。

例 1

160mg (0.453mmol) の ケリドニン(2-
メチル-3-ヒドロキシ-7,8,6,7-ビス-メチレン
ジオキシ-1,2,3,4,3',4'-ヘキサヒドロ-(ナフト-
1',2';3,4-イソヒリリン)) 希塩酸 (135°C) と
120mg (0.634mmol) の 4-オホスホル酸
アミドとを16mlのベンゾールに溶かし、この溶
液を逆流冷却器を付したコルベン中で2時間煮
沸する。この混合物を活性炭で脱色し、溶剤を
除去する。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未
反応の原料を除去する。黄色結晶物として2500mg
の 4-オホスホル酸トリ-(N-ケリドニール)-エ
テルアミドが得られる。収率17.86重量% (対
理論値) 融点は121-123°C。

(3モル ケリドニン + 1モル 4-オホス
ホル酸アミド)

分析値

C₁₆H₇₅N₆O₁₈ PS とし

計算値 S 2.45, P 2.37, N 6.44, H 5.79

C 60.82%

実験値 C 61.14, 61.32; H 5.76, 5.77

-19-

エーテル中両結晶 融点 75-79 (3:1)

実験値 C 62.69, N 5.37, H 6.55

例 3

50mg (0.15mmol) の ユロ4ジンと 90mg (0.48mmol) の 4-オホスホル酸アミドとを
70ml ジオキサン中で逆流冷却器を付した
コルベン中で2時間煮沸した。この混合
物を活性炭で脱色し、溶剤を真空中10mmHgで
とばす。乾燥残渣をエーテルとクロロホルムで
洗い、27mg の トリホスホル酸-ジ-(エチレン
イミド)-N-ヘリルトリノールエテルアミドが黄
白色の結晶形で得られた。収率理論値に対し
22.5%。

分析値 C₂₅H₂₇N₆O₅ PS とし

計算値 C 57.02, H 5.16, N 10.64,

P 5.88, S 6.08%

実験値 C 56.98, H 5.11, N 10.37,

P 5.64, S 6.00%

例 4.

300mg (0.709mmol) の L-スバールティンと

N 5.94, 5.83; S 2.39, 1.89; P 2.40, 2.29%

例 2

950mg (2.6mmol) の ケリトリンと 120mg
(0.634mmol) の 4-オホスホル酸アミドとを
50ml の クロロホルムと加し、この混合物を逆流
冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。
この混合物を活性炭で脱色し、溶剤をとばす。
乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の
原料を除去する。300mg の 4-オホスホル酸
トリ-(N-ケリトリノール)-エテル
アミドが黄色の固形として得られる。収率理
論値に対し28.04重量%、融点65-75°C
3モル ケリトリン + 1モル トリホスホル酸
アミド

分析値 C₆₉H₆₉N₆O₅ PS とし

計算値 C 64.48, H 5.40, N 6.54, P 2.41,

S 2.49%

実験値 C 64.92, 65.17; H 5.37, 5.35;

N 6.22, 5.69; P 2.37, 2.49,

S 2.35, 2.10%

-20-

105mg (0.555mmol) の 4-オホスホル酸
アミドとをベンゾール21ml中で逆流冷却器
を付したコルベン中で2時間煮沸する。溶剤
をとばし、乾燥残渣を注意深くエーテルで
洗い、未反応の原料を除去する。20mg の 黄色
結晶状物が得られた。理論値に対し4.94
重量%の収率である。

1モル L-スバールティン + 2モル 4-オホスホル酸
アミド

分析値

実験値 C 40.89, H 6.51, N 9.99, S 9.62

例 5

300mg (0.709mmol) の L-スバールティン
と 500mg (1.79mmol) の N,N'-ビス-(
2-ホルエチル)-N',O'-プロピレンホスホ
ル酸エステルジアミドとを65mlのクロホル
ム中で逆流冷却器を付したコルベン中で2
時間煮沸する。この混合物を活性炭で
脱色し、溶剤をとばす。乾燥残渣をエー
テルで洗い、未反応の原料を除去する。280mg

の白色固形物が得られる。収率 35重量%。

1モル L-スホールテイン + 2モル (N,N-ビス-(2-クロルエチル)-N',O-7-フロロベンゾホルル酸エステルジアミド

分析値

実験値 C 38.29, 38.24, H 7.01, 7.01
N 8.76, 8.74; P 8.41, 8.52%

メタノール溶解性生体物の融点 37°C。
例 6.

ケリドニウムマジスの総アルカロイド
(平均分子量 353.67) の 1g と 1g9
N,N-ビス-(2-クロルエチル)-N',O-
7-フロロベンゾホルル酸エステルジアミドと
を 50ml のクロロホルムに溶解し、逐次
冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸
する。この生成物を活性炭で脱色し、溶剤を
減圧で除去し、未反応の原料を除く。300mg の淡黄色の固形

物を得る。収率 15重量%。
融点 60-65°C。
156-160°C

(1-1) 1モル ケリドニウムマジスの総アル
カロイド + 1モル (N,N-ビス-(2-クロルエ
チル)-N',O-7-フロロベンゾホルル酸エステル
ジアミド

分析値

計算値 N 6.64, P 4.89, Cl 11.20%

実験値 C 48.70, 48.46, H 5.34, 5.38;
N 5.71, 5.74; P 3.95, Cl 19.06%

例 7

2500mg (7.15mmol), サンギナリン(融
点 267°C) と 3230mg (11.57mmol)
の N,N-ビス-(2-クロルエチル)-N',O-
7-フロロベンゾホルル酸エステルジアミド
を用いて例 6 同様の反応を行う。
褐色固形の目的物 1090mg が得
られる。融点 274-276°C 収率 33.74
重量%

-23-

(1-1) 1モル サンギナリン + 1モル (N,N-
ビス-(2-クロルエチル)-N',O-7-フロロ
ベンゾホルル酸エステルジアミド

分析 C₂₇H₃₂N₃O₃ PCl₂ として

計算値 C 51.60, H 5.13, N 6.69, P 4.93,
Cl 11.29%

実験値 C 50.1, H 5.10, N 6.51, P 4.81,
Cl 14.2%

C 50.3, H 5.12, N 6.47, P 4.72
Cl 13.8%

例 8

2580mg (7.30mmol) の ケリドニウム
1550mg (5.55mmol) N,N-ビス-(β-
クロルエチル)-N',O-7-フロロベンゾホルル
酸エステルジアミドとを用いて例 6 同
様の反応を行う

2300mg の黄色結晶状の目的物が得
られる。融点 270-274°C。収率
55.69重量%。

(1-1) 1モル ケリドニウム + 1モル (N,N-ビス

-24-

-(β-クロルエチル)-N',O-7-フロロベンゾ
ホルル酸エステルジアミド

分析 C₂₇H₃₂N₃O₃ PCl₂ として

計算値 C 49.85, H 5.88, N 6.45,
P 4.76, Cl 10.90%

実験値 C 50.72, H 5.31, N 5.41, P 3.81,
50.21, 5.24 5.37 3.67

Cl 7.20%

7.35%

例 9.

500mg (1.415mmol) の 7-フロロベン
491.66mg (1.762mmol) の N,N-ビス-
β-クロルエチル)-N',O-7-フロロベンゾホルル
酸エステルジアミドとを用いて例 6 同様の
反応を行う。

610mg の黄色結晶状の目的物が得
られる。融点 239-240°C 収率 61.53%。
(2-1) 2モル 7-フロロベン + 1モル (N,N-
ビス-(β-クロルエチル)-N',O-7-フロロ
ベンゾホルル酸エステルジアミド

分析 $C_{47}H_{55}N_4O_{13}P_2Cl_2$ とした
 計算値 C 55.24, H 5.81, N 5.48, P 3.03
 Cl 6.93%
 実験値 C 56.14 H 5.25 N 4.85 P 2.98
 55.89 5.22 4.69 2.95
 Cl 9.10 %
 8.21 %

例 10

650 mg (1.779 mモル) の 4-トリチン と
 491.6 mg (1.762 mモル) の N,N-ビス-
 β-コルエチル)-N',O-7-フロロペンチンホル
 酸エステルジアミドとを 100 ml の 1,2-ジ
 クロロエタンに溶解し、反応を進行。
 520 mg の 白色結晶物が得られた。融点
 185-190°C 収率 45.54% 重量%
 (1-1) 1モル 4-トリチン + 1モル (N,N-ビス-
 β-コルエチル)-N',O-7-フロロペンチンホル
 酸エステルジアミド
 分析 $C_{28}H_{36}N_3O_8P_2Cl_2$ とした
 計算値 C 52.18, H 5.63, N 6.51, P 4.80,
 Cl 11.0%

例 12

50 mg (0.156 mモル) の 7-フロロペンチン と
 150 mg (0.337 mモル) の N,N-ビス-(β-
 コルエチル)-N',O-7-フロロペンチンホル
 酸エステルジアミドとを反応させる。
 23 mg の 白色結晶物が得られた。融点
 39-41°C 収率 11.5% 重量%
 (2-1) 1モル 7-フロロペンチン + 1モル N,N-ビス-
 (β-コルエチル)-N',O-7-フロロペンチンホル
 酸エステルジアミド
 分析 $C_{45}H_{75}N_4P_2Cl_2O_{11}$ とした
 分析値 C 58.76, H 4.93, N 6.09, P 3.36
 Cl 7.70%
 実験値 C 58.52, H 4.79, N 6.00, P 3.11
 Cl 7.98%

例 13

70 mg (0.175 mモル) の 4-トリチン と 45 mg
 (0.237 mモル) の トリホスホル酸エステル
 とを 20 ml の 700 ポリメチレン
 混合物を還流冷却器を付けたコルベン

実験値 C 50.98 H 5.24 N 6.06 P 4.95
 51.67 5.31 6.28%
 Cl 13.10

例 11

700 mg (1.895 mモル) の アロクリフトール
 と 566.6 mg (2.03 mモル) の N,N-ビス-
 (β-コルエチル)-N',O-7-フロロペンチンホル
 酸エステルジアミドとを 100 ml の 1,2-ジ
 クロロエタンに溶解し、反応を進行。
 650 mg の 白色結晶物が得られた。融点
 155-160°C 収率 51.31% 重量%
 (2-1) 2モル アロクリフトール + 1モル
 (N,N-ビス-(β-コルエチル)-N',O-
 7-フロロペンチンホル酸エステルジアミド)
 分析: $C_{49}H_{63}N_4O_{13}P_2Cl_2$ とした
 分析値 C 57.81, H 6.23, N 5.50, P 3.04,
 Cl 6.96%
 実験値 C 58.25, 54.84 H 6.27, 6.16,
 N 5.40, 5.62, P 2.53, 2.51, Cl 7.91,
 57.26%

中で 2時間煮沸す。この混合物を
 活性炭で脱色し、溶剤を蒸発。乾燥した
 残渣を注ぎ、深層エーテルで洗う。未反応
 の原料を除く。90 mg の 白色結晶物が得
 られた。エーテル溶解部分の融点は
 39-41°C
 (1-1) 1モル 4-トリチン + 1モル N,N-ビス-(β-
 コルエチル)-N',O-7-フロロペンチンホル
 酸エステルジアミド
 分析: $C_{29}H_{42}N_3P_2Cl_2O_9$ とした
 分析値 C 51.32, H 6.23, N 6.19, P 4.59
 Cl 10.44%
 実験値 C 51.10, H 6.20, N 6.14, P 4.09
 Cl 11.36%

例 15

1000 mg の 5-フルオロウラシル (トリス-ヒ
 ドロキシメチル)-アミノメタン塩 とした
 と 400 mg の L-アスコルビン酸
 とを 25 ml の 蒸留水に溶解し、混合物
 を還流冷却器を付けたコルベン中で 2時間

煮沸する。乾燥した残渣をエーテルで洗う。

1300 mg の白色結晶状の目的物が得られた。

融点 240°C (分解) 収率 理論値に比し 93 重量% (添付図面参照)。

分析

分析値

実験値 C 19.85 H 4.34 N 11.43%

CHCl₃ 溶解性

CHCl₃ + 水 溶解性

C 55.04

C 69.71

H 8.15

H 9.85

N 11.72

N 10.86

融点 275°C

例 16

700 mg のトリドニウムアグストの総アルカロイド (平均含有量 353.6%) と 250 mg の 5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩とを混合し、190 mg の黄色結晶状の目的物が得られた。

-31-

白色結晶状の目的物が得られた。

収率 理論値に比し 64 重量%。

分析

分析値 C 35.57, H 2.88, N 11.04%

CHCl₃-溶解性 C 59.11, H 4.98, N 4.38%

(融点 195-197°C)

例 19

100 mg の 7-アセチル-N-メチル-2-ヒドロキシ-2,3-ジメチル-5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩とを混合し、340 mg の黄色結晶状の目的物が得られた。収率 理論値に比し 97 重量%。融点 275°C

分析値

実験値 C 21.25, H 2.02, N 11.60%

例 20

750 mg の 5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩 と 1650 mg の サクシチンコールド とを 25 ml の 蒸留水に溶かし、混合物を炭流

融状目的物を得た。収率は理論量に

比し 20 重量%。融点 185-220°C

分析

分析値

実験値 C 29.24, H 2.51, N 12.87%

例 17

700 mg の トリドニウムアグスト と 250 mg

の 5-フルオロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩とを混合し、250 mg の

黄色結晶状の目的物が得られた。収率

理論値に比し 26.3 重量%。

分析

分析値 C 37.99, H 3.31, N 8.01%

CHCl₃ 溶解性 C 56.04 H 4.78, N 3.18

融点 118-119°C

例 18

500 mg の プロトピオン と 250 mg の 5-フル

オロウラシル (トリス-ヒドロキシメチル)-ア

ミノメタン塩とを混合し、480 mg

の黄色結晶状の目的物が得られた。

-32-

冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。灰状混合物を濾去し、乾燥した残渣をエーテルとクロロホルムで洗う。

850 mg の灰色の結晶性の混合物が得られた。この混合物は水で処理される。次の

結果が得られる。

A) クロロホルム溶液を濾去することにより

実験値 C 62.77, H 4.48, N 3.58%

融点 107°C

B) 水溶液を濾去することにより

実験値 C 32.64, H 5.58, N 13.4%

融点 135°C, 230°C

C) クロロホルム溶解性残渣

及び水溶性残渣

実験値 C 36.23, H 5.33, N 11.33%

例 21

750 mg の 5-フルオロウラシル (トリス-ヒ

ドロキシメチル)-アミノメタン塩 と 1750

mg の テレトリン とを 25 ml の 蒸留水

にとかし、その混合物を還流冷却装置を
付いたコルベン中で2時間煮沸す。
1400gの暗色で結晶性の生成物を水
で処理したものをかき混ぜる。次の結果
がえられる。

A) クロロホルム溶解性生成物

実験値 C 67.1, H 4.74, N 4.02

融点 180°C

B) 水溶性生成物

実験値 C 37.41, H 6.54, N 14.83%

例 22

750 mg の 5-フルオロウラシル(トリス-(ヒ
ドキシメチル)-アミノキサン塩(12))と
1800 mg のヘリベリン-HCl 塩とを
35 ml 蒸留水にとかし、混合物を還流
冷却装置を付いたコルベン中で2時間
煮沸す。乾燥した残渣を注意深
くエーテルとクロロホルムで連続して水
で洗う。

次の結果がえられる。

-35-

1:1 黄色結晶 融点 210-211°C
C 57.54, H 7.12, N 6.71, P 3.6, S 37.3

針状 融点 190-192°C, C 54.83,

H 6.98, N 8.74%

例 24

11 ml クロロホルム中 45 mg の 4-オテハ。

3:1 融点 245-246°C

C 47.98, H 6.57, N 9.08, P 2.2, S 2.23

白色結晶 融点 231-233°C

C 50.17, H 5.54, N 8.44, P 2.85

無色結晶 融点 240-243°C

C 48.22, H 5.33, N 7.91, P 3.25

例 25

12 ml クロロホルム, 150 mg 4-ジメチル, 45 mg
4-オテハ。

融点 240-258°C C 55.01, H 6.85, N

16.28, P 9.03, S 9.47

融点 45-46°C C 45.73, H 6.64, N

19.21, P 12.73

例 26

A) 水溶性生成物

実験値 C 36.77, H 6.68, N 10.78%

融点 116-118°C

B) 不溶解性生成物

実験値 C 53.81, H 4.87, N 3.16%

C) クロロホルム溶解性及び水溶性生成物

実験値 C 36.03, H 6.48, N 11.85%

D) クロロホルム溶解性

実験値 C 48.53, H 7.7, N 7.4%

例 23 ~ 33

上記と同様に反応を行った。以下に
反応原料及び溶剤を記載する。

比率は 1:1 の割合で(元素分析)原料が
反応させられたものに7:12のものであ
る。

例 23

190 mg アコ = 4%, 45 mg 4-オテハを

20 ml のクロロホルム中で。2:1 白色

結晶 融点 197-200°C, C 60.30,

H 7.22, N 4.38%, P 2.49, S 2.16%

-36-

320 mg アコ = 4%, 49 mg 4-オテハ, 10 ml
クロロホルム。

融点 225-226°C C 55.34, H 5.69

(1:1) N 9.52, P 4.98, S 5.29

例 27

180 mg アコ = 4%, 45 mg 4-オテハ, 9 ml

クロロホルム

融点 116-120°C, C 57.02, H 7.91, N 6.98

P 3.8, S 4.0%

融点 108-120°C, C 56.72, H 7.50, N 5.79

P 3.25,

融点 104-106°C, C 53.40, H 6.82, N 5.41
P 2.65.

例 28

200 mg ヒロカバチン-HCl, 50 mg キト
キサート-Na (N-{P-[2,4-ジアミノ-6-

7-テリジニル]-メチル}-メチルアミノ)-アミ
ノイリ}-グルタミン酸, 7.5 ml 水。室温で

反応。

C 53.61, H 6.76, N 12.28%, 融点 175-180°C

Best Available Copy

C 52.22, H 6.70, N 12.22% (70%ホルム可溶性),

C 48.72, H 6.41, N 10.49%, 融点 189~197°C (水溶性),

C 50.77, H 6.24, N 10.56%, 融点 147~167°C (エーテル可溶性).

例 29.

グリノ 700mg, エンドキサ 500mg, 70%ホルム 15ml, 1:2.

C 53.06, H 6.20, N 7.06%, P 5.3%, Cl 11.67%, 融点 268~270°C.

例 30

ナルコチン 360mg, エンドキサ 500mg, 70%ホルム 9ml.

C 47.50, H 5.67, N 6.86, P 5.96, Cl 14.51%, 融点 193°C, 70%ホルム可溶性.

C 46.02, H 5.52, N 7.14, P 6.11, Cl 16.02%, 融点 78°C, エーテル可溶性.

例 31

ケリドニン HCl 100mg, ナトトレキサート 50mg.

-39-

併して、未反応の原料物を除去する。こゝに最終生成物 30mg を得た。

分析値.

C₉₂H₁₀₈N₁₀P₂O₂₂ とし

計算値; C 60.32%, H 5.94%, N 7.64%, P 3.38%.

実験値; C 61.11%, H 5.92%, N 7.18%, P 3.29%.

例 35.

ケレリトリン 80mg (0.22 Mmol) 及びジピヌム 40mg (0.12 Mmol) を用いて例 1 と同様に反応を実施する。こゝに最終生成物 32mg を得た。

C₉₆H₁₀₀N₁₀P₂O₂₂ とし

計算値; C 63.78%, H 5.57%, N 7.74%, P 3.42%.

実験値; C 62.15%, H 5.12%, N 7.08%, P 3.02%.

例 36.

TVナリ 80mg (0.23 Mmol) 及びジピヌム

水 7ml, 3時間煮沸。沉殿を濾別する。

C 59.86, H 5.16, N 5.13%, 融点 260~265°C.

例 32.

プロトビ 60mg, ナオターバ 45mg, 70%ホルム 12ml. 42mg 36mg = 理論量の 34.3%
C 44.72, H 6.30, N 17.77, P 14.04, S 12.71%
融点 45~47°C.

例 33

アロトリフト 50mg, ナオターバ 45mg, 70%ホルム 9ml. 42mg 32mg = 理論量の 33.7%
C 45.22, H 6.36, N 17.42%, 融点 85~86°C.
C 57.11, H 6.28, N 10.69%, 融点 115~118°C, 針状晶.

例 34.

ケリドニン 0.22 Mmol (80mg) 及びジピヌム (1,4-ジ-[4,4-(ジエチレン)-ホスファミド]-ピペラジン) 0.12 Mmol (40mg) を 70%ホルム 12ml に溶かす。この混合物を還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、残分を注意深くエーテルで洗

-40-

40mg (0.12 Mmol) を用いて例 34 と同様に反応を行なう。36mg の最終生成物を得た。

C₉₂H₈₄N₁₀P₂O₂₂ とし

計算値; C 63.37%, H 4.85%, N 8.03%, P 3.55%.

実験値; C 63.34%, H 4.81%, N 8.10%, P 3.21%

例 37.

ワサノワ (*Chelidonium majus* L.) の全アルカロイド (平均分子量 353) 20mg (0.34 Mmol) 及びジピヌム 40mg (0.12 Mmol) を用いて例 34 により反応を行なう。27mg の最終生成物を得た。
計算値; N: 69.33%, P: 30.66%.

実験値; N: 67.03%, P: 28.92%.

例 38.

ケリドニン 0.32 Mmol (120mg) 及びナオターバ 0.18 Mmol (70mg) を 70%ホルム 12ml に溶かす。混合物を還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を除去する。乾燥した残分を注意深くエーテルで洗淨して、未反応の原料物を除去する。36mg の最終生成物を得た。

$C_{92}H_{108}N_{10}P_2S_2O_{24}$ と Best Available Copy

計算値; C 59.28%, H 5.84%, N 7.51%,
P 3.32%, S 3.44%,

実験値; C 59.02%, H 5.79%, N 7.37%,
P 3.03%, S 3.01%.

例 39.

ケリトリン 120mg (0.33 Mmol) 及びチオジ
ヒエム 70mg (0.18 Mmol) を用いて例 5 と同様
に反応を行なう。47mg の最終生成物を得た。

$C_{96}H_{100}N_{10}P_2S_2O_{20}$ とし

計算値; C 62.66%, H 5.47%, N 7.61%,
P 3.36%, S 3.48%

実験値; C 61.87%, H 5.12%, N 7.36%,
P 3.04%, S 3.17%.

例 40

サンキナリン 120mg (0.34 Mmol) 及びチオジ
ヒエム 70mg (0.18 Mmol) を用いて例 5 と同様
に反応を行なう。31mg の最終生成物を得た。

$C_{92}H_{84}N_{10}P_2S_2O_{20}$ とし

計算値; C 62.22%, H 4.76%, N 7.88%,

P 3.48%, S 3.61%

実験値; C 62.02%, H 4.71%, N 7.80%

例 41

メサノウ (*Chelidonium majus* L.) の全
アルカロイド (平均分子量 353) 160mg (0.45 Mmol)
及びチオジヒエム 70mg を用いて例 5 と同様に反
応を行なう。25mg の最終生成物を得た。

計算値; N 52.62%, P 23.27%, S 24.09%

実験値; N 50.16%, P 20.97%, S 21.99%

例 42

ケリトリン 0.32 Mmol 及びベンゼンヒエム 96mg
(0.41 Mmol) をクロロホルム 12ml 中に溶かし、
還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間煮沸す。
得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を
除去する。乾燥した残分を注意深くエーテル
で洗浄して、未反応の出発物質を除去する。
37mg の最終生成物を得た。

$C_{51}H_{54}N_5PO_{13}$ とし

計算値; C 62.63%, H 5.77%, N 7.16%, P 3.16%

実験値; C 62.10%, H 5.89%, N 6.98%, P 2.97%

-43-

例 43

ケリトリン 120mg (0.33 Mmol) 及びベンゼン
ヒエム 96mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同様
に反応を行なう。42mg の最終生成物
を得た。

$C_{53}H_{52}N_5PO_{11}$ とし

計算値; C 65.89%, H 5.42%, N 7.24%, P 3.20%

実験値; C 64.71%, H 5.09%, N 6.92%, P 2.96%

例 44

サンキナリン 120mg (0.34 Mmol) 及びベンゼン
ヒエム 96mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同様
に反応を行なう。47mg の最終生成物を得た。

$C_{51}H_{72}N_5PO_{11}$ とし

計算値; C 62.53%, H 7.73%, N 7.24%, P 3.21%

実験値; C 62.17%, H 7.07%, N 7.01%, P 2.99%

例 45

メサノウ (*Chelidonium majus* L.) の全アル
カロイド 170mg (0.48 Mmol) (平均分子量 353) 及び
ベンゼンヒエム 96mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同様
に反応を行なう。21mg の最終生成物を得た。

-44-

計算値; N 69.33%, P 30.66%

実験値; N 67.49%, P 28.87%

例 46

ケリトリン 0.107 Mmol (40mg) 及びトリアミン
ユン (1,2,4-トリアジン-5-イル-6-アミノ-3-ヒドロキシ-
2,1,3-ベンゾイミダゾール) 0.086 Mmol (20mg) をクロロホルム 12ml に溶かし、
還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間煮沸す。
得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を
除去する。乾燥した残分を注意深くエーテルで
洗浄して、未反応の出発物質を除去する。18mg の
最終生成物を得た。

$C_{72}H_{76}N_6O_{20}$ とし

計算値; C 64.27%, H 5.69%, N 6.24%

実験値; C 64.20%, H 5.65%, N 6.10%

他の溶剤、例 21 のベンゼンを用いて反応を
実施するに成功している。

例 47

ケレトリン 40mg (0.114 Mmol) 及び トリアム
シコン 20mg (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同
様に反応を実施す。こうして最終生成物 16mg
を得た。

分析:

 $C_{75}H_{70}N_6O_{17}$ とし

計算値: C; 67.86%, H; 5.31%, N; 6.33%

実験値: C; 67.12%, H; 5.12%, N; 5.98%

例 48.

サンギナリ 40mg (0.114 Mmol) 及び トリアムシ
コン 20mg (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に
反応を実施す。こうして最終生成物 17mg を得た。

 $C_{72}H_{58}N_6O_{17}$ とし

計算値: C; 67.51%, H; 4.56%, N; 6.56%

実験値: C; 67.10%, H; 4.41%, N; 6.47%

例 49

クサノオウの全アルカロイド (平均分子量 353)
40mg (0.113 Mmol) 及び トリアムシコン 20mg (0.086
Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応させる。こう

して最終生成物 18mg を得た。

分析:

計算値: N; 6.51%

実験値: N; 6.12%

以下の実施例 2-17、並びに 5-9 に実施す。
反応成分及び分析結果は付添す。

例 50.

ナルセイ 150mg $C_{23}H_{27}NO_8$ チオターバ 45mg $C_6H_{12}N_3PS$

クロホルム 12mg

3モルの $C_{23}H_{27}NO_8 \cdot 3H_2O$ + 1モルの $C_6H_{12}N_3PS$
= $C_{75}H_{111}N_6O_{33}PS$ とし

計算値: C; 53.37%, H; 6.62%, N; 4.97%,
P; 1.83%, S; 1.81%

実験値

C	H	N	P	S
53.78%	5.70%	4.00%	2.35%	2.7%
53.31%	6.60%	4.81%	1.57%	
57.39%	5.88%	3.78%	3.49%	

-47-

例 51

25.0 mg の シロカルク $C_{11}H_{16}N_2O_2$, 45,
mg の チオターバ $C_6H_{12}N_3PS$, 10ml の ク
ロホルム

分析 3モルの $C_{11}H_{16}N_2O_2$ + 1モルの $C_6H_{12}N_3PS$
= $C_{39}H_{59}N_6O_6PS$ とし
C, 57.55%, H 7.43%, N 15.48%;
P 3.80%, S 3.93%

実験値 C 57.48%, H 7.39%, N 15.12%,
P 3.74%, S 3.8%

 $C_{55.86\%}H_{7.50\%}N_{13.35\%}$

P 1.54%

例 52

180mg スコポラミン HCl $C_{17}H_{22}BrNO_4$
45mg チオターバ $C_6H_{12}N_3PS$, 12ml
クロホルム

分析結果

実験値 C 37.26, H 5.05, N 5.81,
P 3.15.

例 53

9mg (0.036 Mmol) エリゴキシノ

-48-

15 ml (0.079 Mmol) の チオターバ

例 1 と同様に反応を行う。溶剤に
してはクロホルムを用いる。

分析結果

実験値

C 70.21, H 5.67, N 13.64

例 53-(b)

7mg (0.021 Mmol) の スコポラミン

15mg (0.079 Mmol) の チオターバ

を原料とし溶剤としてクロホルムを
使用し例 1 と同様に反応を行う。

黄白色の生成物が生ずる。

実験値 C 56.17, H 5.52,
N 10.98%

例 54

7mg (0.006 Mmol) ケリジキリタ

15mg (0.079 Mmol) の チオターバ

を用いて例 1 と同様に反応を行う。

析出物としてクロホルムを使用す。

分析結果

C 66.18, H 4.54, N 6.83 %

例 55

200 mg (1.029 mmol) のカフエイン
45 mg (0.237 mmol) の4オホスホル
ル酸トリエチレンイミドを 7 mL の
クロホルム中で 4 時間煮沸する。

得られた混合物を活性炭で脱色し
溶媒をとばす。残渣をエーテル
で洗い白色結晶として 4オホスホル
ル酸トリー(N-カフエインエチルアミド)

190 mg 以上得られる。融点 110-
112°C, 215~216°C カフエイン:

4オホスホルル酸トリエチレンイミド = 3:1。

分析 C₃₀H₄₂N₁₅P₃O₆

計算値 C 46.68, H 5.48, N 27.23,

P 4.09, S 4.15,

実験値 C 47.37, H 5.44, N 27.25

P 4.02, S 4.15

例 56

-51-

イミドを 5 mL ベンゾール中で 2 時
間煮沸する。得られた混合物を活
性炭で脱色し溶媒をとばす。

残渣をエーテルで洗い 2 mg の
4オホスホルル酸-ジ-(エチレンイミド)-
N-コプロン4ジソエチレンイミドが淡
灰色生成物以上得られる。融点 44-
45°C

コプロン4ジソ: 4オホスホルル酸トリエチ
レンイミド = 1:1

分析 C₂₅H₂₇N₄P₂O₅ とし

計算値 C 57.02, H 5.16, N

10.64, P 5.88, S 6.08,

実験値 C 55.94, H 5.12, N 11.10,

P 5.89, S 6.10

例 58

200 mg クリド=NHCl, 1 mL POCl₃
の混合物を 2 ヶ月間放置。目的
物をエーテルから再結晶する。融点
115-120°C

-53-

100 mg (0.164 mmol) レセルビンと

90 mg (0.475 mmol) 4オホスホル

ル酸トリエチレンイミドを 5 mL の

クロホルム中で 2 時間煮沸する。

得られた混合物を活性炭で脱色し

溶媒をとばす。残渣をエーテルで

洗いベンゾールで再結晶する。融点

110-120°C。レセルビンと

4オホスホルル酸トリエチレンイミド 2:1

融点 110-120°C

分析結果 C₇₂H₉₂N₇P₅O₁₈

とし

計算値 C 61.48, H 6.59, N 6.97,

P 2.2, S 2.27

実験値 C 59.89, H 6.62, N 6.82,

P 2.21, S 2.26

例 57

14 mg (0.041 mmol) コプロン4ジソ(

融点 300°C) と 45 mg (0.237

mmol) 4オホスホルル酸トリエチレン

-52-

分析結果

実験値 C 29.75, H 4.41, N 1.69

例 59

100 mg クリド=NHCl 1 mL POCl₃

の混合物を 2 ヶ月間放置する。

融点 60~62°C 9 月 10 日付に

得られる。融点 60~62°C

実験値 C 18.12, H 4.24, N

1.01.

場合により同体制癌作用を有するアル
カリド化合物は、その他の制癌剤
とは別な薬効を有する化合物と
区別せしめ、得られた生成物を更
薬として使用出来る塩にすることがで
きる。

アルカリドとしては下記のものに例
示できる。

ビスベンジルイソヒリソ-アルカリド, アホ
ル-ベンジルイソヒリソ-アルカリド,

イボカーアルカロイド, インドBest Available Copy
アルカロイド, トロホロン-アルカロイド, イン
キノリン-アルカロイド, インドール-イソキノ
リン-アルカロイド, インドール-アルカロイド,
キノリン-インドリジジン-アルカロイド, ヒロ
リン-アルカロイド, ヒロリジジン-アルカロ
イド, アクリジン-アルカロイド, フェナント
ロインドリジジン-アルカロイド, イミダゾ
ール-アルカロイド, キノリジジン-アルカ
ロイド, キナゾロン-アルカロイド, マンザ
セ"ヒン-アルカロイド, ステロイド-アルカ
ロイド, 脂肪族ジアミノアミド及び
その他のアルカロイド。

例 60.

20mg ビンカロイコブラスタンサルフェート
(ビンブラスタンサルフェート) 及び 45
mg の 4オホスホル酸アミド (4オテ
ーハ) を 7m (の 700ホルム) に溶
かし混合物を還流冷却器を施
するコルベン中に 2時間煮沸す。

-55-

ホルム 4オホスホル酸アミドと反応させ
($n=1, 2, 3, 4$) バンゾールから両
結晶させ。融点 155-156°C,

分析結果

実験値 C 58.36, H 6.62, N 7.37
例 61

70mg の クリン, 及び 45mg の 4オホスホル
酸アミドとを 12ml の 700ホルムに
溶かし混合物を還流冷却器を
付けたコルベン中に 2時間煮沸す。
次いで混合物を活性炭で脱色し熱
時を過し溶剤をとり出す。乾燥した
残りを注意深くエーテルを洗い未反
応の 4オテーハを除きする。エーテルを
傾斜し残渣を溶かし結晶す
る(両結晶)

22mg の 4オホスホル酸-トリ-(N-
クリン)-エーテルアミドが白色常緑結
晶粉末として得られる。収率 19.13
重量% 融点 165-172°C

-57-

次いで混合場なを熱時濾過し 70
ホルムに完全に溶解す。乾燥す。
乾燥した残渣を注意深くエーテル
で、次いで バンゾールと 12 両のエ
ーテルで洗う。この残渣を 1ml の 7
00ホルムに溶かしエーテルを注
ぎ 700ホルム結晶を析出させ、この結
晶をろ過し バンゾールとエーテルと
で注意深く洗う。こうして 12mg
の白色結晶性目的物を得る。
収率 18.48 重量% 320-330°C
で着色と分析が起る

融点 245 ~ 250°C

分析結果 C52H74N7O14PS2
として

計算値 C 55.8, H 6.66, N 8.76,
P 2.76

実験値 C 55.11, H 6.51, N 8.76
P 2.74

1ホルム ビンカロイコブラスタンを m-

-56-

バンゾールに溶解す。例 9

分析結果 C114H126N9O8PS2

計算値 C 69.36, H 6.38, N 6.38
P 1.57, S 1.62%

実験値 C 68.96, H 6.34, N 6.27
P 1.79, S 1.63%

700ホルムに溶解 融点 220-231°C

実験値 C 64.28, H 6.16, N 6.77
P 2.39, S 2.41 Cl 1.30%
2.42

エーテル溶解性 融点 255-262

実験値 C 56.22, H 6.31, N 10.63

メタノール + アセトン溶解 融点 256-260°C

実験値 C 56.59, H 5.77, N 7.48

不溶性物 融点 260-275°C

実験値 C 57.27, H 5.83, N 7.74%

アセトン溶解 融点

実験値 C 54.07, H 5.54, N 6.91

P 3.47, S 3.36 Cl 1.73%
3.35

表は 1311 17 に おいて

700 ホルム 溶解性生成物の

実験値は C 56.04, H 4.78, N

3.18% であり

1311 18 に おいて

700 ホルム 溶解性生成物の

実験値は C 59.11, H 4.98, N

4.38% であり

4. 図面 へ 簡単な説明

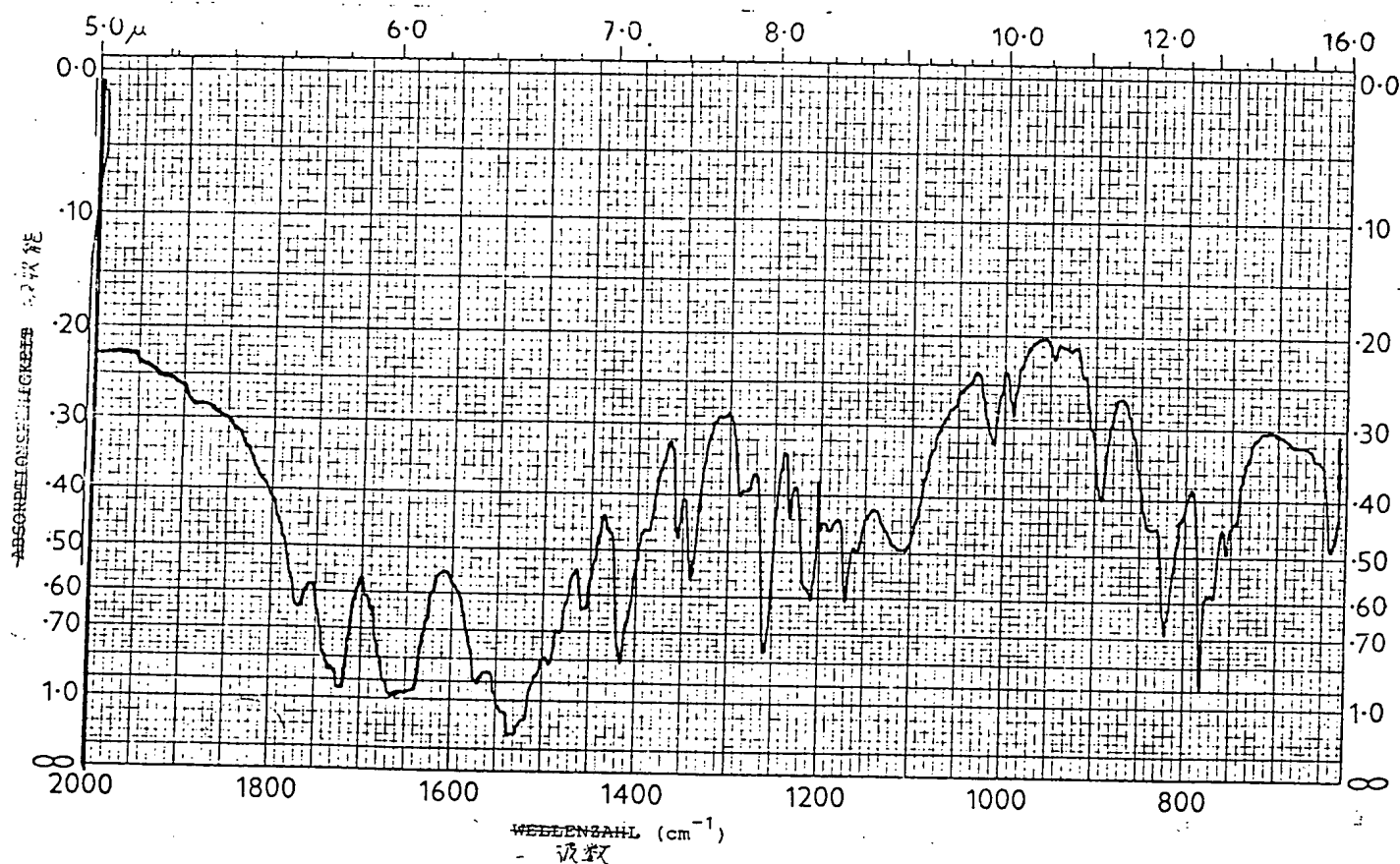
添付図面は 実施例 15 で得られた

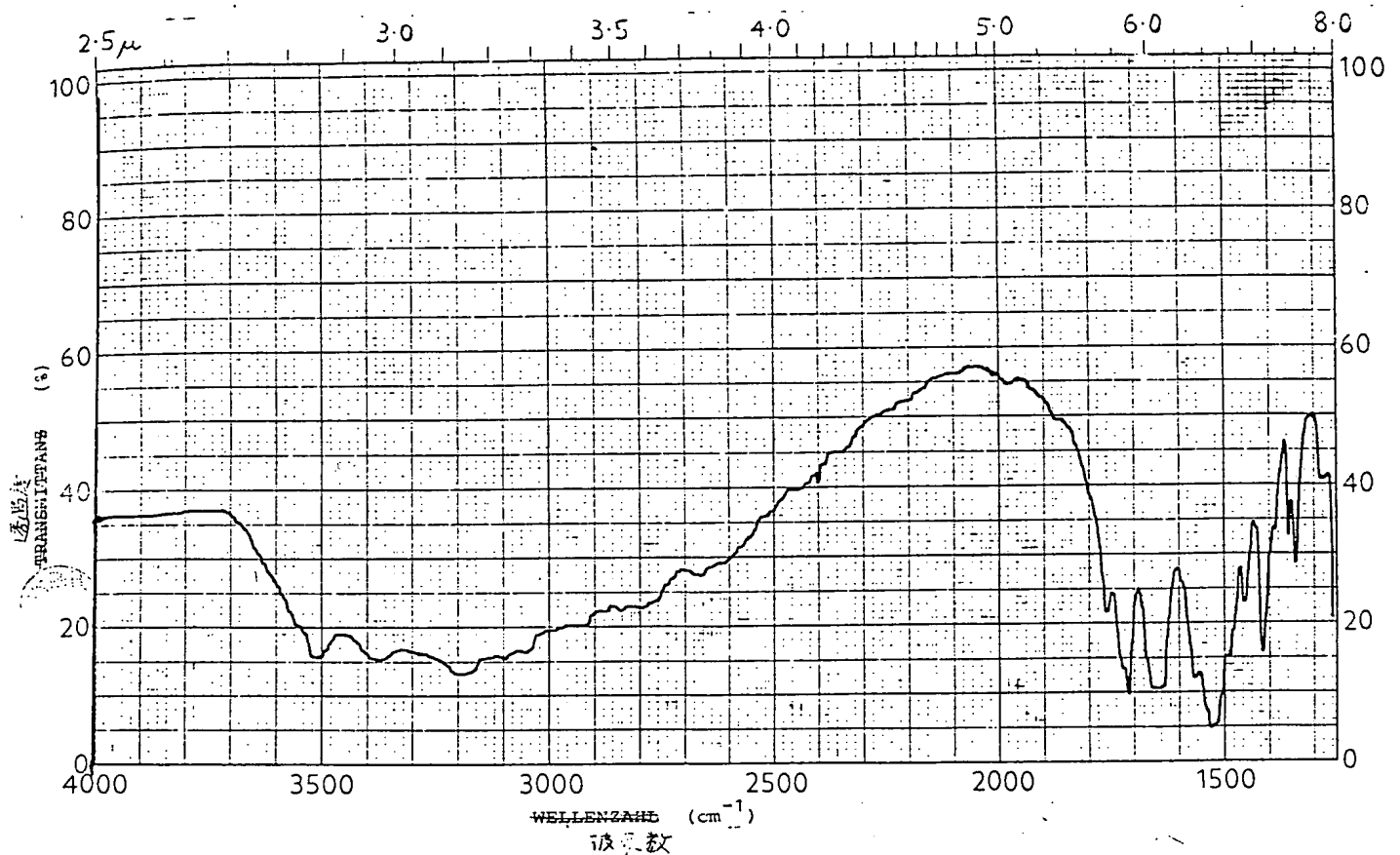
生成物の 物理特性値を示す 透視

図 である

代理人 弁理士 石川 幸雄
外 1 名

-59-





手続補正書

昭和52年9月26日

特許庁長官 昭 谷 啓 二 殿

1. 事件の表示

昭和52年特許願第76425号

2. 発明の名称

新規制癌剤の製法

3. 特許出願人

住所 オーストリア国1160ウィーン・アルネト
ガッセ70/6

氏名 バシリイ・ノビシキー

4. 代理人

住所 〒150

東京都渋谷区神宮前2-2-39

氏名 弁護士(6334) 砂 川 五

住所 同 所

氏名 弁護士(6403) 砂 川 真

5. 補正命令の日付

目 録

6. 補正の対線

明細書全文

7. 補正の内容

別紙のとおり



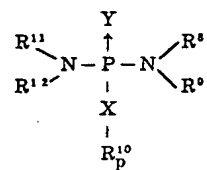
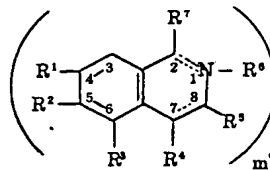
明 細 書

1. 発明の名称

リンユウドウタイオヨ シンキセイガンザイ
アルカロイドの麟膀導体及び新規制癌剤の
製法

2. 特許請求の範囲







(I) 一般式(I);



(I)

〔式中 R¹、R² 及び R³ はそれぞれ独立に水素又はメトキシ基を表わし、その際 R¹ と R² 又は R² と R³ は一緒にメチレンジオキシ基を表わしてもよく、R⁴ 及び R⁵ はこれらが結合している炭素原子と共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフェニル基又はナフチル基を形成し、これらはメトキシ、ヒドロキシ又はジオキシメチルで置換されてよく、その際 R⁷ は H 又は =O 又は

CH₃-CO-CH₃-鎖を介して結合した同じ環系を表わし、R⁰はCH₃を表わし、1, 2位及び/又は7, 8位に二重結合が存在していてよく、またR⁰及びR¹は、これらが結合している炭素原子及び窒素原子と共に、場合により一部分脱水素されたベンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これらの環はメトキシ基、オキシ基、メチル基又はジオキシメチル基で置換されていてよく、その際C-N-結合は1, 2-位には存在しなくてよく、R⁰及びR¹は水素を表わし、R⁰+R⁰及びR¹¹+R¹²は-CH₂-CH₂-を表わし、Y=S、Y=N及びp=2の場合、R₂²は-CH₂-CH₂-, -CH₂-CH₂-O-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-N-CH₂-CH₂-を表わす。

し、Y=S、X=N、n=2の場合、R₂²は-CH₂-CH₂-, , , 又は(-C₂H₅)₂, , 又はを表わし、Y=S、X=O、n=1の




- 2 -

拮抗剤及び抗生物質並びにその他の窒素含有有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製薬に使用しうる塩に変え、その際塩基チオ磷酸-トリ- (N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ- (エチレンジイミド)-N-ヘルベリノール-エチルアミド及び縮合イソキノリン系-アルカロイドのN, N', N''-トリエチレンジイミドチオ磷酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されていることを特徴とする新規制癌剤の製法。

(3) アルカロイドとして、コプチシン、スチロビン、ベルベリン、プロトピン、アロ-クリプトピン、スバルテイン、コリサミン、ケリジメリン、オキシサンギナリン、サンギナリン、ジヒドロキシサンギナリン、ケリドニン、ホメケリドニン、メトキシケリドニン、ケレリスリン、ケリルチン、ウインブラスチン、コルヒチン、コルヒセイン、デスアセチル-N-メチルコルヒチンのうちの1種を使用する特許請求の範囲第2項記載の製法。

(4) 他の制癌剤として、

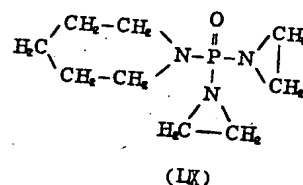
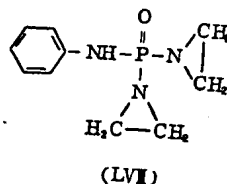
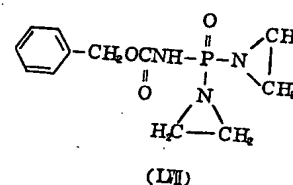
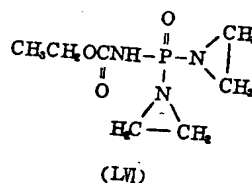
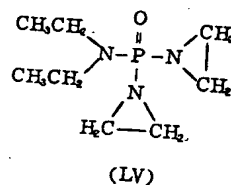
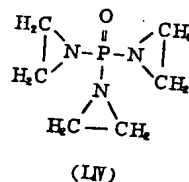
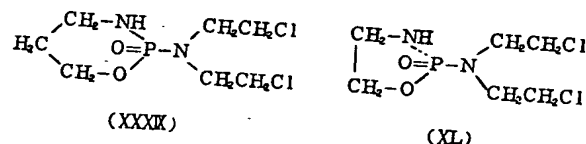
- 4 -

場合、R³は-O-P(=O)(N)-N-を表わし、Y=O、X=N、n=1の場合、R³は--を表わし、Y=O、X=N、n=2の場合、R₂²はを表わし、Y=O、X=O、n=1の場合、R⁴及びR⁵はそれぞれ-CH₂-CH₂-Clを表わし、R¹¹は水素を表わし、R¹⁰+R¹²は-CH₂-CH₂-又は-CH₂-CH₂-CH₂-を表わし、Y=S、X=N、p=1の場合、R³は-CH₂-CH₂-を表わす。但し

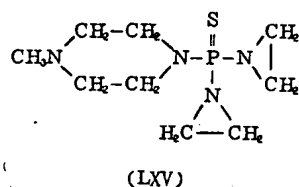
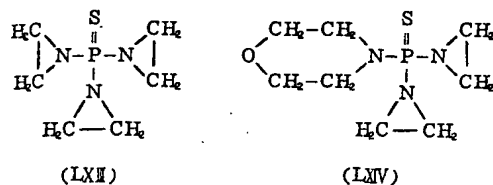
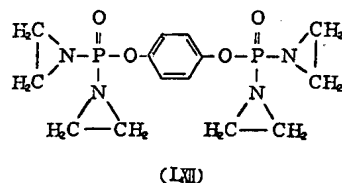
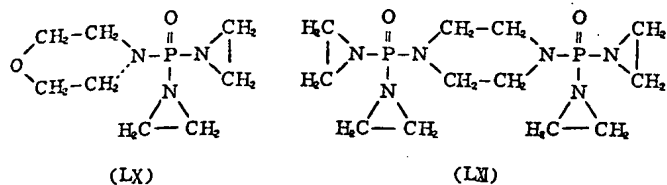
チオ磷酸-トリ- (N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ- (エチレンジイミド)-N-ベルベリノール-エチルアミド並びに縮合イソキノリン系アルカロイドのN, N', N''-トリエチレンジイミドチオ磷酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されている]のアルカロイドの誘導体及びその、薬理学的に許容しうる酸との塩。

(2) 場合により自体制癌作用を有していてもよいアルカロイドを、好ましくはアルキル化剤、代謝

- 3 -

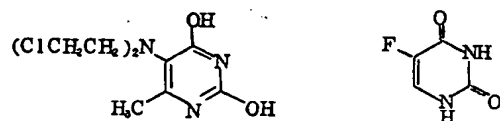
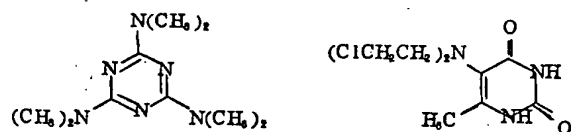
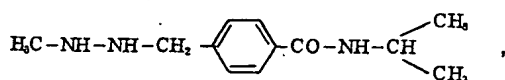


- 5 -

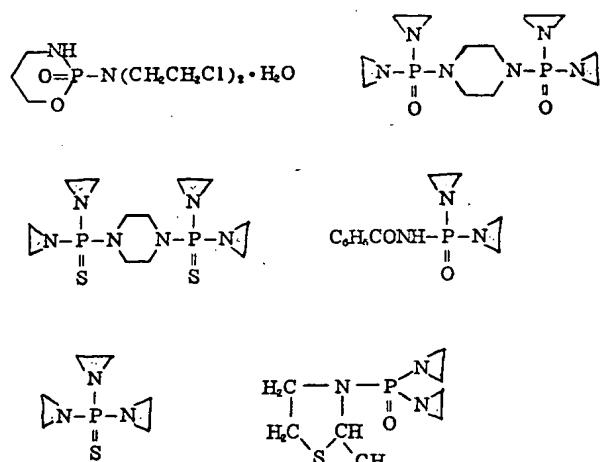


- 6 -

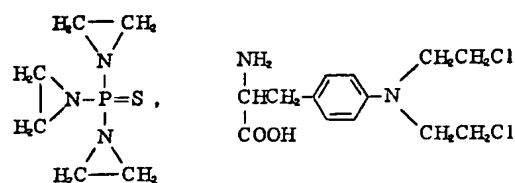
ニコミン、マンニトール-窒素ロスト、アメトブ
テリン、6-メルカプト-プリン、5-フルオロ
ウラシル、シトシン-アラビノシド、グインカロ
イコプラスチン、グインクリスチン、ボドフィリ
ン、アクチノマイシンC、アクチノマイシンD、
ミトラマイシン、マイトマイシンC、アドリアマ
イシン、プレオマイシン、アスパラギナーゼ、イ
ベンズメチシン (Ibenzmethycin)。



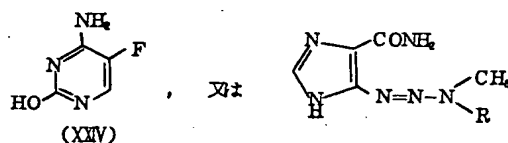
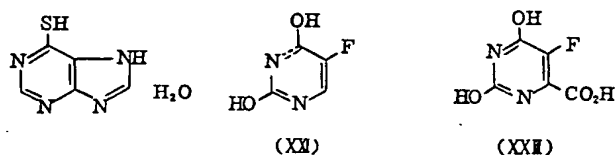
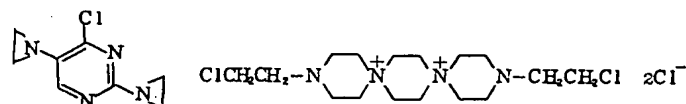
- 8 -



窒素ロスト (Stickstofflost)、シクロホスファミ
ド、トリアムシコン、クロラムブシル、ブサルフ
アン、



- 7 -



(式中 R は H 又は CH₃ を表わす) のうちの 1 種を
使用する特許請求の範囲第 2 項又は第 3 項記載の
製法

- 9 -

- 10 -

- 11 -

$$\begin{array}{c} R^{11} \quad Y \quad R^9 \\ \diagdown \quad \uparrow \quad / \\ N - P - N \\ \diagup \quad | \quad \diagdown \\ R^{12} \quad X \quad R^8 \\ \quad | \quad \\ \quad R_p^{10} \end{array}$$

- 13 -

)-エチルアミド及び縮合イソキノリン系の全アルカロイドのチオ磷酸アミド誘導体である。

これらの化合物はすべて、制細胞作用を有する。しかしこれらは水に極めて難溶性であり、薬学的に応用するため有機溶剤に溶解しなければならないという欠点を有する。これらを溶解するには、水1.5部、分子量400のポリエチレングリコール1.5部及びジメチルスルホキシド2部の溶剤混合物が特に適当であることが実証された。特に、注射用溶液を調製するため溶剤として水を使用することは、常に同じ目的で有機溶剤を使用するより好ましいことは別としても、特にジメチルスルホキシドは毒性を示すので、製薬の目的に使用するには適当でない。ところで意外にも、前記有効成分を生理学的に許容しうる酸で塩に変えると、該有効成分をその制細胞作用を失なわず、また好ましくない副作用を起さずに、水に易溶性の形に変えうることが判つた。

更に、ほとんどすべてのアルカロイドは、常用の制癌剤、例えばアルキル化剤、代謝拮抗剤等と

反応させると、出発物質より高い治療効果及びそれより著しく少ない中毒作用を有する、特定の化合物になることが判つた。

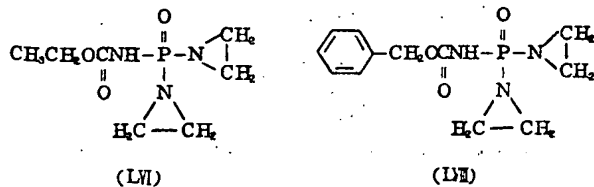
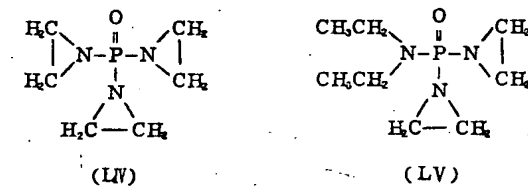
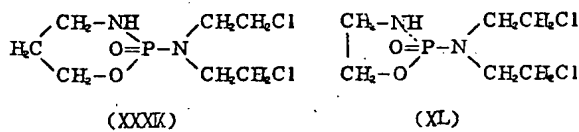
従つて、本発明の対象は新規制癌剤の製法であつて、場合により自体制癌作用を有していてもよいアルカロイドを、好ましくはアルキル化剤、代謝拮抗剤及び抗生物質並びにその他の窒素含有有機化合物の群から成る、他の制癌剤と反応させ、得られた生成物を場合により製薬に使用しうる塩に変え、その際塩基チオ磷酸-トリ-(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ-(エチレンイミド)-N-ベルベリノール-エチルアミド及び縮合イソキノリン系-アルカロイドのN, N', N'-トリエチレンチオ磷酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されていることを特徴とする。

アルカロイド成分としては、コバチシン、ステロビン、ベルベリン、プロトビン、アロークリプトビン、スバルテイン、コリサミン、ケリジメタン、オキシサンギナリン、サンギナリン、ジヒド

- 14 -

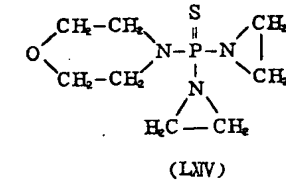
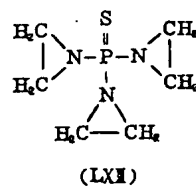
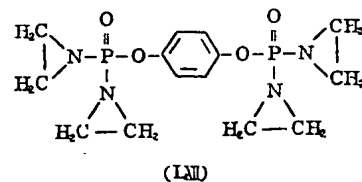
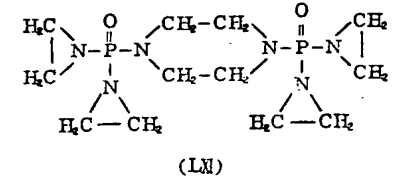
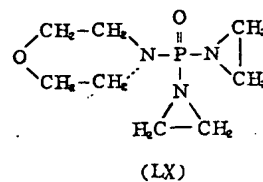
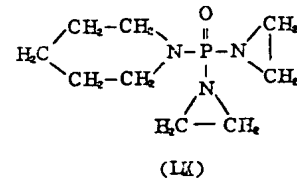
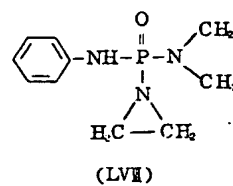
ロキシサンギナリン、ケリドニン、ホモケリドニン、メトキシケリドニン、ケレリスリン、ケリルチン、ウインプラスチン、コルヒチン、コルヒセイン、デスアセチル-N-メチル-コルヒニンが特に適当であることが判明した。

本発明の反応に使用する制癌剤としては、特に下記のものゝ該当する；

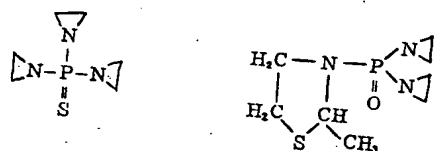
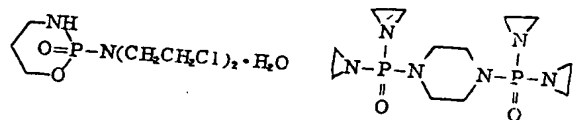
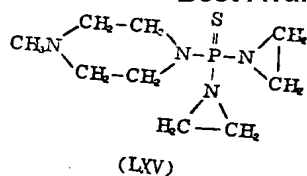


- 16 -

- 15 -

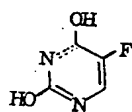
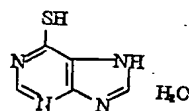
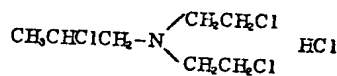
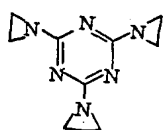
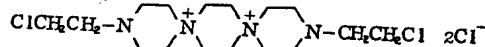
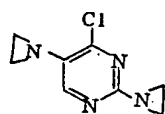
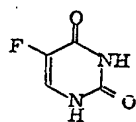
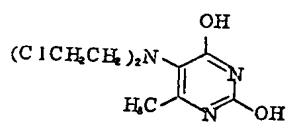


- 17 -

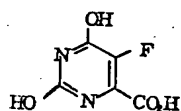


窒素ロスト (Stickstofflost)、シクロホスファミ
ド、トリウムシコン、クロラムブシル、アサル
ファン、

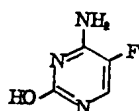
- 18 -



(XXI)

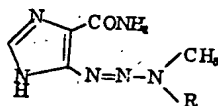


(XXII)

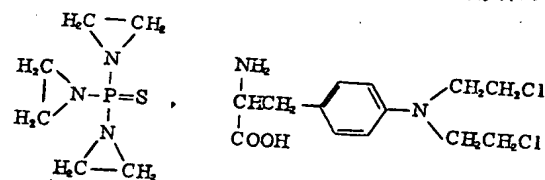


(XXIV)

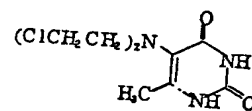
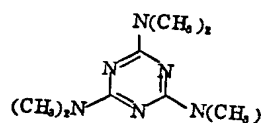
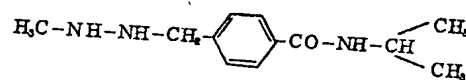
又は



- 20 -



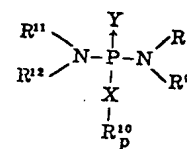
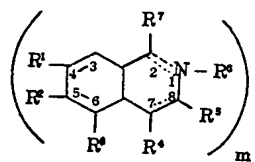
ナイトミン、マンニトール-窒素ロスト、アメト
ブテリン、6-メルカプト-ブリン、5-フルオ
ロウラシル、シトシン-アラビノシド、グインカ
ロイコプラスチン、グインクリスチン、ポドフイ
リン、アクチノマイシンC、アクチノマイシンD、
ミトラマイシン、マイトマイシンC、アドリアマ
イシン、プレオマイシン、アスバラギナーゼ、イ
ベンズメチジン (Ibenzmethycin)。



- 19 -

(式中 R は H 又は CH₃ を表わす)。

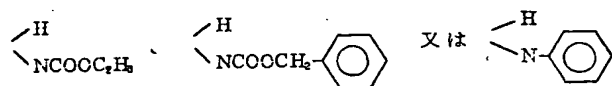
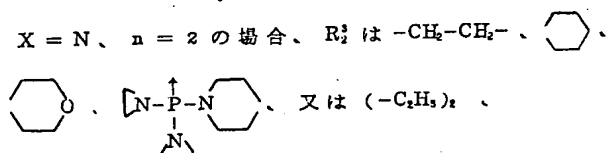
本発明は、また、一般式 (I)；



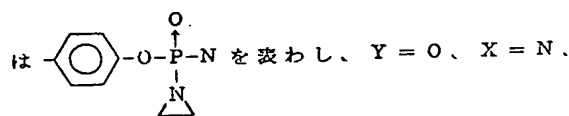
(I)


(式中 R¹、R² 及び R³ はそれぞれ独立に水素又は
メトキシ基を表わし、その際 R¹ と R² 又は R² と R³
は一緒にメチレンジオキシ基を表わしてもよく、
R⁴ 及び R⁵ は、これらが結合している炭素原子と
共に、場合により全部又は一部分脱水素されたフ
エニル基又はナフチル基を形成し、これらはメト
キシ、ヒドロキシ又はジオキシメチルで置換され
ていてよく、その際 R⁷ は H 又は =O 又は
CH₂-CO-CH₂- 鎖を介して結合した同じ環系を表わ
し、R⁶ は CH₃ を表わし、1, 2 位 及び / 又は
7, 8 位に二重結合が存在していてよく、また R⁹
及び R¹⁰ は、これらが結合している炭素原子及び窒
素原子と共に、場合により一部分脱水素されたべ

ンゼン環若しくはナフタリン環を形成し、これらの環はメトキシ基、オキシ基、メチル基又はジオキシメチル基で置換されていてよく、その際 C-N-結合は1, 2-位には存在しなくてよく、 R^4 及び R^5 は水素を表わし、 $R^4 + R^5$ 及び $R^{11} + R^{12}$ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、 $Y = \text{S}$ 、 $X = \text{N}$ 及び $p = 2$ の場合、 R_2^3 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、 $Y = \text{S}$ 、



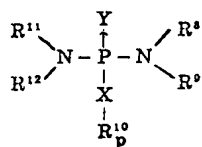
を表わし、 $Y = \text{S}$ 、 $X = \text{O}$ 、 $n = 1$ の場合、 R^3



$n = 1$ の場合、 R^3 は $-\text{CO}-$  を表わし、 $Y =$

- 22 -

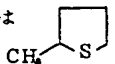
[式中 $R^1 \sim R^7$ は前記のものを表わす]で示されるアルカロイド又はその塩を一般式；



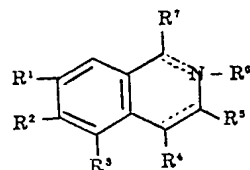
[式中 X 、 Y 、 p 及び $R^8 \sim R^{12}$ は前記のものを表わす]の化合物と反応させ、反応生成物を場合により塩に変えることを特徴とする。

造塩は、実際には、自体充分水溶性であつて、従つて充分水溶性の塩を生ずる生理学的に無害の酸を用いて実施することができる。経済的理由から、塩酸を使用し、それにより相応する塩酸塩を生ずるのが有利である。

本発明により得られる新規アルカロイド-チオ磷酸アミド-塩は、制細胞作用及び従つて薬理作用の点で対応する塩基とは異なることがない。しかし、本発明による化合物は、その著しく良好な水溶性のため容易にかつ正確に計量でき、従来必ず使用された有機溶剤に基づく有害な副作用を

$= \text{O}$ 、 $X = \text{N}$ 、 $n = 2$ の場合、 R_2^3 は  を

表わし、 $Y = \text{O}$ 、 $X = \text{O}$ 、 $n = 1$ の場合、 R^4 及び R^5 はそれぞれ $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{Cl}$ を表わし、 R^{11} は水素を表わし、 $R^{10} + R^{12}$ は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わし、 $Y = \text{S}$ 、 $X = \text{N}$ 、 $p = 1$ の場合、 R^3 は $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ を表わす。但しチオ磷酸-トリ-(N-サンギナリノール)-エチルアミド、チオ磷酸-ジ-(エチレンイミド)-N-ベルベリノール-エチルアミド並びに縮合イソキノリン系アルカロイドの N 、 N' 、 N'' -トリエチレンチオ磷酸アミド誘導体はクサノオウから抽出されている]で示されるアルカロイドの新規誘導体及びその、薬理的に許容しうる酸との塩を製法に関し、一般式(II)



(II)

- 23 -

生じない。

式(II)のアルカロイド塩としては、ベルベリン、サンギナリンの塩、特に塩酸塩、並びにクサノオウのアルカロイドの塩が該当する。

本発明方法は、アルカロイド塩を制細胞剤と、好ましくは溶剤又は溶剤混合物中で、高めた温度で反応させることによつて実施させる。しかしまずアルカロイド塩基をチオ磷酸アミドと反応させ、その後反応生成物を塩に変えることもできる。制細胞剤とアルカロイドとの化合物を有機溶剤中でその都度所望の酸と反応させるのが有利であり、その際造塩後、その都度の塩を沈殿させるか、又は水或いは酸水溶液と振盪することによつて水溶液中に抽出することが出来る。

次に、実施例に基づいて本発明を詳述するが、本発明はこれに限定されるものではない。

例 1

160 ㎎ (0.453 mモル) のケリドニン (2-メチル-3'-ヒドロキシ-7, 8, 6', 7'-ビス-メチレンジオキシ-1, 2, 3, 4, 3', 4'-

ヘキサヒドロ- (ナフト-1', 2'; 3, 4-イソキノリン) (融点135℃) と120 mg (0.634 mモル) のチオ磷酸アミドとを65 mlのベンゾールに溶かし、この溶液を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤を除去する。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。黄色結晶物として500 mgのチオ磷酸トリ- (N-ケリドニノール) -エチルアミドがえられる。収率17.86重量% (対理論値) 融点は121~123℃。

(3モルのケリドニン+1モルのチオ磷酸アミド)

分析値 $C_{60}, H_{77}, N_6, O_{18}$ PSとして

計算値 S2,45, P2,37, N6,44 H5,79
C60,82%

実験値 C61,14, 61,32; H5,76, 5,77
N5,94, 5,83; S2,39, 1,89;
P2,40, 2,29%

例2

- 26 -

50 mg (0.15モル) のコブチジンと90 mg (0.48 mモル) のチオ磷酸アミドとを70 ml無水ジオキサン中で還流冷却器を付したコルベンの中で2時間煮沸した。えられた混合物を活性炭で脱色し、溶剤を10 mmHgの真空中でとばす。乾燥残渣をエーテルとクロロホルムとで洗い27 mgのチオ磷酸-ジ- (エチレンイミド) -N-ベルベリノールエチルアミドが黄白色の結晶形で得られる。収率理論値に対し22.5%。

分析値 C_{23}, H_{27}, N_6, O_3 PSとして

計算値 C57,02, H5,16, N10,64,
P5,88, S6,08%

実験値 C56,98, H5,11, N10,37,
P5,64, S6,00%

例4

300 mg (0.709 mモル) のL-スバルテインと105 mg (0.555 mモル) のチオ磷酸アミドとをベンゾール21 ml中で還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。溶剤をとばし乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料をのぞ

- 28 -

950 mg (2.6 mモル) のケレトリンと120 mg (0.634 mモル) のチオ磷酸アミドとを50 mlのクロロホルムにとかし、この混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い、未反応の原料を除去する。300 mgのチオ磷酸-トリ- (N-ケレリトリノール) -エチルアミドが褐色の固体としてえられる。収率理論値に対し28.04重量%、融点65~75℃

3モルのケレトリン+1モルのチオ磷酸アミド
分析値 $C_{60}, H_{77}, N_6, O_{18}$ PSとして

計算値 C64,48, H5,40, N6,54, P2,41,
S2,49%

実験値 C64,92, 65,17; H5,37, 5,35;
N6,22, 5,69; P2,37, 2,49,
S2,35, 2,10%

エーテル中再結晶、融点75~79 (3:1)

実験値 C62,69; N5,37, N6,55

例3

- 27 -

く。20 mgの黄色樹脂状物が得られる。理論値に対し4; 94重量%の収率である。

1モルのL-スバルテイン+2モルのチオ磷酸アミド

分析値

実験値 C40,89, H6,51, N9,99,
S9,66%

例5

300 mg (0.709 mモル) のL-スバルテインと500 mg (1.791 mモル) のN, N-ビス- (2-クロルエチル) -N', O-プロピレン磷酸エステルジアミドとを65 mlクロロホルム中、還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣をエーテルで注意深く洗い、未反応の原料をのぞく。280 mgの白色固形物がえられる。理論値に対し収率35重量%。

1モルのL-スバルテイン+2モル (N, N-ビス- (2-クロルエチル) -N', O-プロピレン-磷酸エステルジアミド)。

- 29 -

分析値

実験値 C 38,29 , 38,24 , H 7,01 , 7,01

N 8,76 , 8,74 ; P 8,41 , 8,52%

メタノール溶解性生成物の融点 37℃.

例 6

ケリドニウムマジスの遊離総アルカロイド (平均分子量 363.67) の 1g と 1g の N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン磷酸エステルジアミドとを 50 ml のクロロホルムにとかし還流冷却器を付したコルベン中で 2 時間煮沸する。えられた生成物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。300 ㍉の淡褐色の固形目的物がえられる。収率 15 重量%

融点 60 ~ 65℃

156 ~ 160℃

(1-1) 1 モルのケリドニウムマジスの総アルカロイド + 1 モルの (N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン磷酸エステルジアミド

- 30 -

C 50,3 , H 5,12 , N 6,47 , P 4,72

Cl 13,8%

例 8

2580 ㍉ (7.30 m モル) のケリドニンと 1550 ㍉ (5.55 m モル) N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン磷酸エステルジアミドとを用いて例 6 同様の反応を行う。2300 ㍉の黄色結晶状の目的物がえられる。融点 270 ~ 274℃ 収率 55.69 重量%。

(1-1) 1 モルのケリドニン + 1 モルの (N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン磷酸エステルジアミド

分析 C₄₇H₇₄H₂O₁₃PCl₂ として

計算値 C 49,85 , H 5,88 , N 6,45 ,

P 4,76 , Cl 10,90%

実験値 C 50,72 , H 5,31 , N 5,41 , P 3,81 ,

50,21 , 5,24 , 5,37 , 3,67 ,

Cl 7,20%

7,35%

例 9

- 32 -

分析

計算値 N 6,64 , P 4,89 , Cl 11,20%

実験値 C 48,70 , 48,46 , H 5,34 , 5,38 ;

N 5,71 , 5,74 ; P 3,95 , Cl 19,06%

例 7

2500 ㍉ (7.15 m モル) 、サンギナリン (融点 267℃) と 3230 ㍉ (11.57 m モル) の N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン-磷酸エステルジアミドを用いて例 6 同様の反応を行う。褐色固形の目的物 1090 ㍉がえられる。融点 274 ~ 276℃ 収率 33.74 重量%。

(1-1) 1 モルのサンギナリン + 1 モルの (N, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレン磷酸エステルジアミド

分析 C₄₇H₇₄N₂O₁₃PCl₂ として

計算値 C 51,60 , H 5,13 , N 6,69 , P 4,93 , Cl 11,29%

実験値 C 50,1 , H 5,10 , N 6,51 , P 4,81 , Cl 14,2%

- 31 -

500 ㍉ (1.415 m モル) のプロトピンと 491.66 ㍉ (1.762 m モル) の N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン磷酸ジアミドとを用いる例 6 同様の反応を行う。

610 ㍉の帯黄結晶状目的物がえられる。融点 239 ~ 240℃ 収率 61.513%。

(2-1) 2 モルのプロトピン + 1 モルの (N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン磷酸ジアミド

分析 C₄₇H₇₄N₂O₁₃PCl₂ として

計算値 C 55,24 , H 5,81 , N 5,48 , P 3,03

Cl 6,93%

実験値 C 56,14 H 5,25 N 4,85 P 2,98

55,89 5,22 4,69 2,95

Cl 9,10%

8,21%

例 10

650 ㍉ (1.779 m モル) のクレリトリンと 491.66 ㍉ (1.762 m モル) の N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレン磷酸エ

- 33 -

ステルジアミドとを用いて例6同様の反応を行う。

520 呎の褐色固形物がえられる。融点 18.5 ~ 190℃ 収率 45.547 重量%。

(1-1) 1モルのケレトリリン+1モルの(N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンリン酸エステルジアミド

分析 $C_{28}H_{36}N_4O_6PCl_2$ として

計算値 C 52.18, H 5.63, N 6.51, P 4.80, Cl 11.0%

実験値 C 50.98 H 5.24 N 6.06 P 4.95
51.67 5.31 6.22%

Cl 13.10

例 11

700 呎(1.895 m モル)のアロクリプトピンと566.6 呎(2.03 m モル)のN, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンリン酸エステルジアミドを用いて例6と同様の反応を行う。

650 呎の帯黄色結晶生成物がえられる。融点 155 ~ 160℃ 収率 51.31 重量%。

- 34 -

分析値 C 58.76, H 4.93, N 6.09, P 3.36
Cl 7.70%

実験値 C 58.52, H 4.79, N 6.00, P 3.11
Cl 7.98%

例 13

70 呎(0.175 m モル)のコルヒチンと45 呎(0.237 m モル)のチオリン酸アミドとを20 ml の700ホルムにとかし、混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥した残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。5.2 呎のチオリン酸-ジ-(エチレンジイミド)-N-コルヒチノールエチルアミドが帯黄固形物として得られる収率理論値に対し45.217 重量%

(1-1) 1モルのコルヒチン+1モルのチオホル酸アミド

分析 $C_{28}H_{37}N_4O_6PS$ として

計算値 C 57.13, H 6.33, N 9.51, P 5.26, S 5.44%

実験値 C 57.23, H 6.38, N 9.59, P 6.00

- 36 -

(2-1) 2モルのアロクリプトピン+1モルの

(N, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンリン酸エステルジアミド。

分析 $C_{40}H_{52}N_4O_{11}PCl_2$ として

分析値 C 57.81, H 6.23, N 5.50, P 3.04, Cl 6.96%

実験値 C 58.25, 54.84 H 6.27, 6.16, N 5.40, 5.62, P 2.53, 2.51, Cl 7.41; 5.26%

例 12

50 呎(0.156 m モル)のコブチジンと150 呎(0.537 m モル)のN, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンリン酸エステルジアミドとを反応させる。

23 呎の白色結晶状の目的物がえられる。収率 11.5 重量%

(2-1) 2モルのコブチジン及び1モルのN, N-ビス-(β-クロルエチル)-N', O-プロピレンリン酸エステルジアミド。

分析 $C_{48}H_{73}N_4PCl_2O_{11}$ として

- 35 -

S 6.01%

C 57.14, H 6.31, N 9.48, P 5.70
S 5.69%

例 14

60 呎(0.15 m モル)のコルヒチンと150 呎(0.54 m モル)のN, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレンリン酸エステルジアミドとを25 ml クロホルムにとかしその混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。乾燥残渣を注意深くエーテルで洗い未反応の原料を除く。90 呎の白色結晶状の目的物がえられる。エーテル溶解部分の融点は39 ~ 41℃

(1-1) 1モルのコルヒチン+1モルのN, N-ビス-(2-クロルエチル)-N', O-プロピレンリン酸エステルジアミド

分析 $C_{28}H_{42}N_4PCl_2O_6$ として

分析値 C 51.32, H 6.23, N 6.19, P 4.59, Cl 10.44%

実験値 C 51.10, H 6.20, N 6.14, P 4.09

- 37 -

Cl 11,36 %

例 15

1000 ㊦の5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と400 ㊦の^①レスパルテイン硫酸塩とを25 mlの蒸溜水にとかし、混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。乾燥した残渣を注意深くエーテル及びクロロホルムで洗う。

1300 ㊦の白色結晶状の目的物がえられる。融点 240℃(分解) 収率理論値に対し93重量%(添付図面参照)

分析

分析値

実験値 C 19,85 H 4,34 N 11,43%

CHCl₃ 溶解性

CHCl₃ + 水溶性

C 55,04

C 69,71

H 8,15

H 9,85

N 11,72

N 10,86

融点 275℃

例 16

- 38 -

500 ㊦のプロトピンと250 ㊦の5-フルオルウラシル(トリス(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)を用いて480 ㊦の白色結晶状の目的物がえられた。収率理論値に対し64重量%。

分析

分析値 C 35,57, H 2,88, N 11,04%

CHCl₃ 溶解性 C 59,11, H 4,98, N 4,38%

(融点 195~197℃)

例 19

1000 ㊦ デスアセチル-N-メチル-コルヒニンと250 ㊦の5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)を使用し340 ㊦バラ色の結晶状目的物がえられる。

収率理論値に対し97重量%、融点 275℃

分析値

実験値 C 21,25, H 2,02, N 11,60%

例 20

750 ㊦ 5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩)と1650 ㊦

700 ㊦のケリドニウムマジウスの総アルカロイド(平均分子量353.67)と250 ㊦の5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)とを用い190 ㊦の黄褐色の結晶目的物を得た。収率は理論値に対し20重量%で融点は185~220℃である。

分析

分析値

実験値 C 29,24, H 2,51, N 12,87%

例 17

700 ㊦のケリドニンヒドロクロリドと250 ㊦の5-フルオルウラシル(トリス-ヒドロメチル)-アミノメタン塩として)を用い250 ㊦の帯黄色結晶状目的物がえられた。収率理論値に対し26.3重量%。

分析

分析値 C 37,99, H 3,31, N 8,01%

CHCl₃ 溶解性 C 56,04 H 4,78 N 3,18

融点 118~119℃

例 18

- 39 -

のサンギナリンクロリドとを25 mlの蒸溜水に溶かし、混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。反応混合物を溜去し、乾燥した残渣を注意深くエーテルとクロロホルムで洗う。850 ㊦の灰色の結晶性の生成物がえられた。このものを水で処理する。次記結果がえられる。

A) クロロホルム溶液を溜去することにより

実験値 C 62,77, H 4,48, N 3,58%

融点 107℃

B) 水溶液を溜去することにより

実験値 C 32,64, H 5,58, N 13,4%

融点 135℃、230℃

C) クロロホルム溶解性残渣

及び水溶性残渣

実験値 C 36,23, H 5,33, N 11,33%

例 21

750 ㊦の5-フルオロウラシル(トリス-(ヒドロキシメチル)-アミノメタン塩として)と1750 ㊦ケレトリンとを25 mlの蒸溜水にとかしその混合物を還流冷却器を付したコルベン中

で2時間煮沸する。乾燥残渣を注意深くエーテルとクロロホルムとで洗う。

1400gの暗色で結晶性の生成物で水処理されるものがえられる。次記結果がえられる。

A) クロロホルム溶解性生成物

実験値 C 67.1, H 4.74, N 4.02

融点 180℃

B) 水溶性生成物

実験値 C 37.41, H 6.54, N 14.83%

例 22

750gの5-フルオルウラシル(トリス-(ヒドキシメチル)-アミノメタン塩として)と

1800gのベルベリン-HCl塩とを35ml蒸留水にとかし混合物を還流冷却器を付したコルベン中で2時間煮沸する。乾燥した残渣を注意深くエーテルとクロロホルムで洗って水で洗う。

次の結果がえられる。

A) 水溶性生成物

実験値 C 36.77, H 6.68, N 10.78%

融点 116~118℃

- 42 -

例 24

11mlのクロロホルム中130gのプルシン、45gのチオターバ

3:1 融点 245~246℃

C 47.98, H 6.57, N 9.08 P 2.2, S 2.23

白色結晶融点 231~233℃

C 50.17, H 5.54, N 8.44, P 2.85

無色結晶融点 240~243℃

C 48.22, H 5.33, N 7.91 P 3.25

例 25

12mlのクロロホルム、150gのチンコミン、45gチオターバ

融点 240~258℃ C 55.01, H 6.85, N 16.28, P 9.03, S 9.47

融点 45~46℃ C 45.73, H 6.64, H 19.21, P 12.73

例 26

320gナルコチン、49gチオターバ、10mlクロロホルム。

- 44 -

B) 不溶解性生成物

実験値 C 53.81, H 4.87, N 3.16%

C) クロロホルム溶解性及び水溶性生成物

実験値 C 36.03, H 6.48, N 11.85%

D) クロロホルム溶解性

実験値 C 48.53, H 7.7, N 7.4%

例 23~33

上記と同様に反応を行つた。以下に反応原料及び溶剤を記載する。

比率はその割合で(元素分析)原料が反応させられているものについてのものである。

例 23

190gのアコニチン、45gのチオターバを20mlのクロロホルム中で。2:1白色結晶 融点 197~200℃, C 60.30, H 7.22, N 4.38% P 2.09, S 2.16%

1:1黄色結晶 融点 210~211℃ C 57.54, H 7.12, N 6.71, P 3.6, S 3.73

針状 融点 190~192℃, C 54.83, H 6.98, N 8.74%

- 43 -

(1:1) 融点 225~226℃ C 55.34, H 5.69, N 9.52, P 4.98, S 5.29

例 27

180gベラトリン、45gチオターバ、9mlクロロホルム

融点 116~120℃, C 57.02, H 7.91, N 6.98, P 3.8, S 4.0%

融点 108~120℃, C 56.72, H 7.50, N 5.79, P 3.25

融点 104~106℃, C 53.40, H 6.82, N 5.41, P 2.65

例 28

200gピロカルピン HCl、50gメトトレキサート-Na (N-{P-<[(2,4-ジアミノ-6-アテリジニル)-メチル]-メチルアミノ>-ベンゾイル}-グルタミン酸、7.5ml水。室温での反応。

C 53.61, H 6.76, N 12.28%, 融点 175~180℃

C 52.22, H 6.70, N 12.22%, 融点 147~

- 45 -

157℃

(クロロホルム可溶性)、

C 48.72, H 6.41, N 10.49%, 融点 189 ~

197℃

(水溶性)、

C 50.77, H 6.24, N 10.56%, 融点 147 ~

167℃

(エーテル可溶性)

例 29

クリン 700 mg、エンドキサン 500 mg、クロロホルム 15 ml、

1:2 C 53.06, H 6.20, N 7.06%, P 5.3, Cl 11.67%, 融点 268 ~ 270℃

例 30

ナルコチン 360 mg、エンドキサン 500 mg、クロロホルム 9 ml

C 47.50, H 5.67, N 6.86, P 5.96, Cl 14.51%, 融点 143℃、クロロホルム可溶性。

C 46.02, H 5.52, N 7.14, P 6.11, Cl 16.02%, 融点 78℃、エーテル可溶性

- 46 -

(1,4-ジ- [N,N-(ジエチレン)-ホスファミド]-ピペラジン) 0.12 Mmol (40 mg) をクロロホルム 12 ml に溶かし、この混合物を還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し、残分を注意深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。こうして最終生成物 30 mg を得た。

分析値 $C_{22}H_{10}N_{10}P_2O_{12}$ として

計算値 C 60.32%, H 5.94%, N 7.64%,

P 3.38%

実験値 C 61.11%, H 5.92%, N 7.18%,

P 3.29%

例 35

ケレトリン 80 mg (0.22 Mmol) 及びジビヌム 40 mg (0.12 Mmol) を用いて例 1 と同様に反応を実施する。こうして最終生成物 32 mg を得た。

 $C_{28}H_{100}N_{10}P_2O_{12}$ として

計算値 C 63.78%, H 5.57%, N 7.74%,

P 3.42%

- 48 -

例 31

ケレトリン HCl 100 mg、メトトレキサート 50 mg、水 7 ml。3 時間煮沸。沈殿を濾別する。

C 59.86, H 5.16, N 5.13%, 融点 260 ~ 265℃

例 32

プロトピン 60 mg、チオテーパー 45 mg、クロロホルム 12 ml。収量 36 mg = 理論量の 34.3%

C 44.72, H 6.30, N 17.77, P 14.04, S 12.71%, 融点 45 ~ 47℃

例 33

プロトリプトピン 50 mg、チオテーパー 45 mg、クロロホルム 9 ml。収量 32 mg = 理論量の 33.7%

C 45.22, H 6.36, N 17.42%, 融点 85 ~ 86℃、

C 57.11, H 6.28, N 10.69%, 融点 115 ~ 118℃、

針状晶、

例 34

ケレトリン 0.22 Mmol (80 mg) 及びジビヌム

- 47 -

実験値 C 62.15%, H 5.12%, N 7.08%

P 3.02%

例 36

サンギナリン 80 mg (0.23 Mmol) 及びジビヌム 40 mg (0.12 Mmol) を用いて例 34 と同様に反応を行なう。36 mg の最終生成物を得た。

 $C_{22}H_{10}N_{10}P_2O_{12}$ として

計算値 C 63.37%, H 4.85%, N 8.03%,

P 3.55%

実験値 C 63.34%, H 4.81%, N 8.10%,

P 3.21%

例 37

クサノオウ (Chelidonium majus L) の全アルカロイド (平均分子量 353) 120 mg (0.34 Mmol) 及びジビヌム 40 mg (0.12 Mmol) を用いて例 34 により反応を行なう。27 mg の最終生成物を得た。

計算値 N: 69.33%, P: 30.66%

実験値 N: 67.03%, P: 28.92%

例 38

- 49 -

ケリドニン 0.32 Mmol (120 mg) 及びチオジビ
ヌム 0.18 Mmol (70 mg) をクロロホルム 12 ml
に溶かし、混合物を還流冷却器付きフラスコ中で
2時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色
し、溶剤を除去する。乾燥した残分を注意深くエ
ーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。
36 mg の最終生成物を得た。

$C_{22}H_{10.8}N_{10}P_2S_2O_{20}$ として

計算値 C 59.28%、H 5.84%、N 7.51%

P 3.32%、S 3.4%

実験値 C 59.02%、H 5.79%、N 7.27%

P 3.03%、S 3.01%

例 39

ケレトリン 120 mg (0.33 Mmol) 及びチオジ
ビヌム 70 mg (0.18 Mmol) を用いて例 5 と同様
に反応を行なう。49 mg の最終生成物を得た。

$C_{22}H_{10.8}N_{10}P_2O_2O_{20}$ として

計算値 C 62.66%、H 5.47%、N 7.61%

P 3.36%、S 3.48%

実験値 C 61.87%、H 5.12%、N 7.36%

- 50 -

し、還流冷却器付きフラスコ中で2時間煮沸する。
得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を除去す
る。乾燥した残分を注意深くエーテルで洗浄して、
未反応の出発物質を除去する。37 mg の最終生成
物を得た。

$C_{21}H_{10}N_8PO_{11}$ として、

計算値 C 62.63%、H 5.77%、N 7.16%

P 3.16%

実験値 C 62.12%、H 5.69%、N 6.98%

P 2.97%

例 43

ケレトリン 120 mg (0.33 Mmol) 及びベンゼ
テヒウム 96 mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同
様にして反応を行なう。42 mg の最終生成物を得
た。

$C_{22}H_{12}N_8PO_{11}$ として

計算値 C 65.89%、H 5.42%、N 7.24%

P 3.20%

実験値 C 64.71%、H 5.09%、N 6.92%

P 2.96%

- 52 -

P 3.04%、S 3.17%

例 40

サンギナリン 120 mg (0.34 Mmol) 及びチオ
ジビヌム 70 mg (0.18 Mmol) を用いて例 5 と同
様に反応を行なう。31 mg の最終生成物を得る。
 $C_{22}H_{14}N_{10}P_2S_2O_{20}$ として

計算値 C 62.22%、H 4.76%、N 7.88%

P 3.48%、S 3.61%

実験値 C 62.02%、H 4.71%、N 7.80%

P 3.37%、S 3.52%

例 41

クサノオウ (*Chelidonium majus* L) の全アルカロ
イド (平均分子量 353) 160 mg (0.45 Mmol) 及
びチオジビヌム 70 mg を用いて例 5 と同様に反
応を行なう。25 mg の最終生成物を得た。

計算値 N 52.62%、P 23.27%、S 24.09%

実験値 N 50.16%、P 20.97%、S 21.99%

例 42

ケリドニン 0.32 Mmol 及びベンゼテヒウム 96
mg (0.41 Mmol) をクロロホルム 12 ml 中に溶か

- 51 -

例 44

サンギナリン 120 mg (0.34 Mmol) 及びベンゼ
テヒウム 96 mg (0.41 Mmol) を用いて例 9 と同
様に反応を行なう。49 mg の最終生成物を得た。
 $C_{21}H_{14}N_8PO_{11}$ として

計算値 C 63.53%、H 7.73%、N 7.26%

P 3.21%

実験値 C 62.17%、H 7.07%、N 7.01%

P 2.99%

例 45

クサノオウ (*Chelidonium majus* L) の全アルカロ
イド 170 mg (0.48 Mmol) (平均分子量 353)
) 及びベンゼテヒウム 96 mg (0.41 Mmol) を用
いて例 9 と同様に反応を行なう。21 mg の最終生
成物を得た。

計算値 N 69.33%、P 30.66%

実験値 N 67.49%、P 28.87%

例 46

ケリドニン 0.107 Mmol (40 mg) 及びトリ
ムシコン (1, 2, 4-トリアジリジノ-ベンゾ

- 53 -

キノン) 0.086 Mmol (20 ㎺) をクロロホルム 12 ml に溶かし、還流冷却器付きフラスコ中で 2 時間煮沸する。得られた生成物を活性炭で脱色し、溶剤を除去する。乾燥した残分を注意深くエーテルで洗浄して、未反応の出発物質を除去する。18 ㎺の最終生成物を得た。

$C_{72}H_{76}N_6O_{20}$ として

計算値 C 64.27%、H 5.69%、N 6.24%

実験値 C 64.20%、H 5.65%、N 6.10%

他の溶剤、例えばベンゼンを用いてもこの反応は実施できる。

例 47

ケレリトリン 40 ㎺ (0.114 Mmol) 及びトリウムシコン 20 ㎺ (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応を実施する。こうして最終生成物 16 ㎺を得た。

分析 $C_{78}H_{70}N_6O_{17}$ として

計算値 C: 67.86%、H: 5.31%、N: 6.33%

実験値 C: 67.12%、H: 5.12%、N: 5.98%

例 48

サンギナリン 40 ㎺ (0.114 Mmol) 及びトリウムシコン 20 ㎺ (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応を実施する。こうして最終生成物 17 ㎺を得た。

$C_{72}H_{88}N_6O_{17}$ として

計算値 C: 67.59%、H: 4.56%、N: 6.56%

実験値 C: 67.10%、H: 4.49%、N: 6.47%

例 49

クサノオウの全アルカロイド (平均分子量 353) 40 ㎺ (0.113 Mmol) 及びトリウムシコン 20 ㎺ (0.086 Mmol) を用いて、例 15 と同様に反応させる。こうして最終生成物 18 ㎺を得た。分析

計算値 N: 6.51%

実験値 N: 6.12%

以下の実施例では、前記のように実施する。反応成分及び分析結果だけを示す。

例 50

ナルセイ $C_{23}H_{17}NO_8$ 150 ㎺

チオターバ $C_6H_{12}N_2PS$ 45 ㎺

- 54 -

- 55 -

クロロホルム

12 ㎺

3 モルの $C_{23}H_{17}NO_8 \cdot 3H_2O + 1$ モルの $C_6H_{12}N_2PS = C_{78}H_{111}N_6O_{33}PS$ として、

計算値 C: 53.37%、H: 6.62%、N: 4.97%、

P: 1.83%、S: 1.89%

実験値

C	H	N	P	S
53.78%	5.70%	4.00%	2.35%	2.7%
53.31%	6.60%	4.81%	1.57%	
57.39%	5.88%	3.78%	3.49%	

例 51

250 ㎺のピロカルピン、 $C_{11}H_{16}N_2O_2$ 、45 ㎺のチオターバ $C_6H_{12}N_2PS$ 、10 ml クロロホルム

分析 3 モル $C_{11}H_{16}N_2O_2 + 1$ モル $C_6H_{12}N_2PS = C_{39}H_{60}N_6O_6PS$ として

C 57.55%、H 7.43%、N 15.48% ; P 3.80% S 3.93%

実験値 C 57.48%、H 7.39%、N 15.12%

P 3.74%、S 3.8%

C 55.86%、H 7.50%、N 13.35%

- 56 -

P 1.54%

例 52

180 ㎺スコボラミン HBr $C_{17}H_{22}BrNO_4$ 45 ㎺

チオターバ $C_6H_{12}N_2PS$ 、12 ml クロロホルム

分析結果

実験値 C 37.26、H 5.05、N 5.81、P 3.15

例 53

9 ㎺ (0.036 Mmol) エリプチシン、15 ml (0.079 Mmol) チオターバ、例 1 と同じ様に反応を行う。溶剤としてはクロロホルムを用いる。

分析結果

実験値 C 70.21、H 5.67、N 13.64

例 53-(b)

7 ㎺ (0.021 Mmol) のステロビン、15 ㎺ (0.079 Mmol) のチオターバ、を原料とし溶剤としてクロロホルムを使用し例 1 同様に反応を行う。黄白色の生成物がえられる。

実験値 C 56.17、H 5.52、N 10.98%

例 54

7 ㎺ (0.067 Mmol) ケリジメリン、15 ㎺ (

0.079 Mmol) チオターバを用いて例1同様の反応を行う。有機溶剤としてクロロホルムを使用する。

分析結果

分析値 C 66.18、H 4.54 ; N 6.83%

例 5 5

200 ㎺ (1.029 Mmol) のカフェイン、45 ㎺ (0.237 Mmol) のチオ磷酸トリエチレンイミドを7 ml のクロロホルム中で4時間煮沸する。得られた混合物を活性炭で脱色し溶媒をとばす。残渣をエーテルで洗い白色結晶としてチオ磷酸トリ-N-カフェインエチルアミド) 190 ㎺がえられる。融点 110~112℃、215~216℃ カフェイン：チオ磷酸トリエチレンイミド = 3 : 1。

分析 $C_{30}H_{42}N_4PSO_8$

計算値 C 46.68、H 5.48、N 27.22、P 4.01、S 4.15

実験値 C 47.37、H 5.44、N 27.25

P 4.02、S 4.15

- 58 -

レンイミドが淡灰色生成物としてえられる。融点 44~45℃

コブチジン：チオホスホル酸トリエチレンイミド = 1 : 1

分析 $C_{28}H_{27}N_4PO_5S$ として

計算値 C 57.02、H 5.16、N 10.64、P 5.88、S 6.08

実験値 C 55.94、H 5.12、N 11.10、P 5.89、S 6.10

例 5 8

200 ㎺ ケリドニン HCl、1 ml POCl₃ の混合物を2ヶ月間放置、目的物をエーテルから再結晶する。融点 115~120℃

分析結果

実験値 C 29.75、H 4.41、N 1.69

例 5 9

100 ㎺ ケリドニン HCl と 1 ml PSCl₃ の混合物を2ヶ月間放置する。融点 60~62℃の目的物がえられる。融点 60~62℃

実験値 C 18.12、H 4.24、N 1.01

- 60 -

例 5 6

100 ㎺ (0.164 Mmol) レセルピンと90 ㎺ (0.475 Mmol) チオ磷酸トリエチレンイミドとを5 ml のクロロホルム中で2時間煮沸する。得られる混合物を活性炭で脱色溶剤をとばす。残渣をエーテルで洗いベンゾールで再結晶する。融点 110~120℃。レセルピン対チオ磷酸トリエチレンイミド 2 : 1 融点 110~120℃

分析結果 $C_{72}H_{92}N_7PSO_{18}$ として

計算値 C 61.48、H 6.59、N 6.97、P 2.2、S 2.27

実験値 C 59.89、H 6.62、N 6.82、P 2.21、S 2.26

例 5 7

14 ㎺ (0.041 Mmol) コブチジン (融点 300℃) 及び 45 ㎺ (0.237 Mmol) チオ磷酸トリエチレンイミドとを5 ml ベンゾール中で2時間煮沸する。えられた混合物を活性炭で脱色し溶剤をとばす。残渣をエーテルで洗う。12 ㎺のチオ磷酸-ジ- (エチレンイミド) -N-コブチジンエチ

- 59 -

場合により自体制癌作用を有するアルカロイド化合物は、その他の制癌剤又は別の薬素含有有機化合物と反応させて、えられた生成物を医薬として使用出来る塩にすることができる。

アルカロイドとしては下記のもの为例示できる。

ビスベンジルイソキノリン-アルカロイド、アポルフィン-ベンジルイソキノリン-アルカロイド、イボガー-アルカロイド、インドール-インドリン-アルカロイド、トロポロン-アルカロイド、イソキノリン-アルカロイド、インドール-イソキノリン-アルカロイド、インドール-アルカロイド、キノリン-インドリジリン-アルカロイド、ピロリン-アルカロイド、ピロリジジン-アルカロイド、アクリジン-アルカロイド、フェナントロインドリジジン-アルカロイド、イミダゾール-アルカロイド、キノリジジン-アルカロイド、キナゾロン-アルカロイド、ベンザゼピン-アルカロイド、ステロイド-アルカロイド、脂肪族ジアミノアミド及びその他のアルカロイド。

例 6 0

- 61 -

20 呎ビンカロイコブラスチンサルフェート（ビ
ンブラスチンサルフェート）及び45 呎のチオ磷
酸アミド（チオテーパー）を7 ml のクロロホルムに
溶かし混合物を還流冷却器を有するコルペン中に
2 時間煮沸する。次いで混合物を熱い中に濾過し
クロロホルムが完全にとぶまで放置する。乾燥し
た残渣を注意深くエーテルで洗う。この残渣を1
ml のクロロホルムにとかし、エーテルを少しづつ
加えて結晶を析出させる。この結晶を濾過しベン
ゾールとエーテルとで注意深く洗う。こうして
12 呎の白色結晶性の目的物がえられる。収率
18.48 重量% 320-330℃ で着色と分
解が起る

融点 245-250℃

分析結果 $C_{22}H_{14}N_2O_{11}PS_2$ として

計算値 C55.8、H6.66、N8.76、P2.76

実験値 C55.11、H6.51、N2.74、P2.74

1 モルのビンカロイコブラスチンを n-モルのチ
オ磷酸アミドと反応させ（n=1, 2, 3, 4）
ベンゾールから再結晶させる。融点 155-

156℃

分析結果

実験値 C58.36、H6.62、N7.37

例 61

70 呎のクリンと45 呎のチオ磷酸アミドとを
12 ml のクロロホルムに溶かし混合物を還流冷却
器を付したコルペン中で2 時間煮沸する。次いで
混合物を活性炭で脱色し熱時濾過し溶剤をとばす。
乾燥した残を注意深くエーテルを洗い、未反応の
チオテーパーを除去する。エーテルを傾斜し残渣を
溶かし結晶する。（再結晶）

22 呎のチオ磷酸-トリ-（N-クリン）-エチ
ルアミドが白色帯黄結晶物質としてえられる。収
率19.13 重量% 融点 165-172℃

ベンゾールに溶解するもの

分析結果 $C_{114}H_{122}N_2O_{11}PS$ として

計算値 C69.36、H6.38、N6.38、
P1.57、S1.62%

実験値 C68.96、H6.34、N6.27、
P1.79、S1.63%

- 62 -

クロロホルム溶解 融点 220-231℃

265-272℃

実験値 C64.28、H6.16、N6.77、

P2.39、S2.41、Cl1.30%

2.42

エーテル溶解性 融点 255-262℃

実験値 C56.22、H6.31、N10.63

メタノール+アルコール溶解 融点 256-260℃

実験値 C56.59、H5.77、N7.48

不溶性物 融点 260-275℃

実験値 C57.27、H5.83、N7.74%

アルコール溶解 融点

実験値 C54.07、H5.54、N6.91、

P3.47、S3.36、Cl1.73%

3.35

4 図面の簡単な説明

添付図面は実施例15でえられた生成物の
物理的性質を示す説明図である。

代理人 井理士 砂 川 五 郎

ほか1名

- 64 -

- 63 -

手続補正書（方式）

昭和52年10月25日

特許庁長官 熊谷 善二 殿

1 事件の表示

昭和52年特許願第76425号

2 発明の名称

新規制癌剤の製法

3 補正をする者

事件との関係 ; 特許出願人

住所 オーストリア国1160ウィーン・アルネト
ガッセ70/6

氏名 パシリイ・ノビシキ

4 代理人

住所 〒150 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

氏名 井理士(6334) 砂 川 五 郎

住所 同 所

氏名 井理士(6403) 砂 川 五 郎

5 補正命令の日付

昭和52年9月3日

（送達日；昭和52年9月27日）

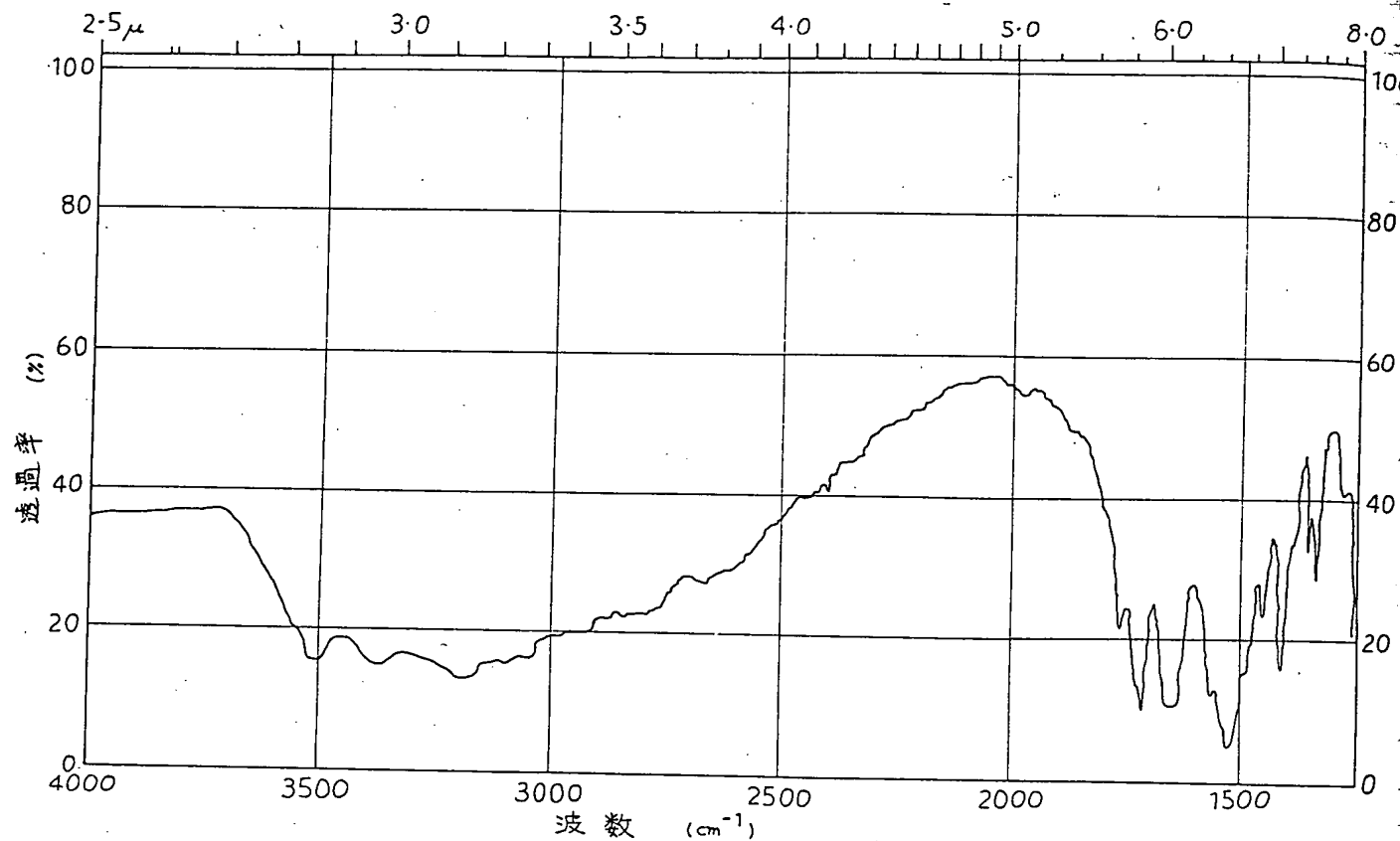
6 補正の対象

図面並びに図籍及び住所を証明する書面

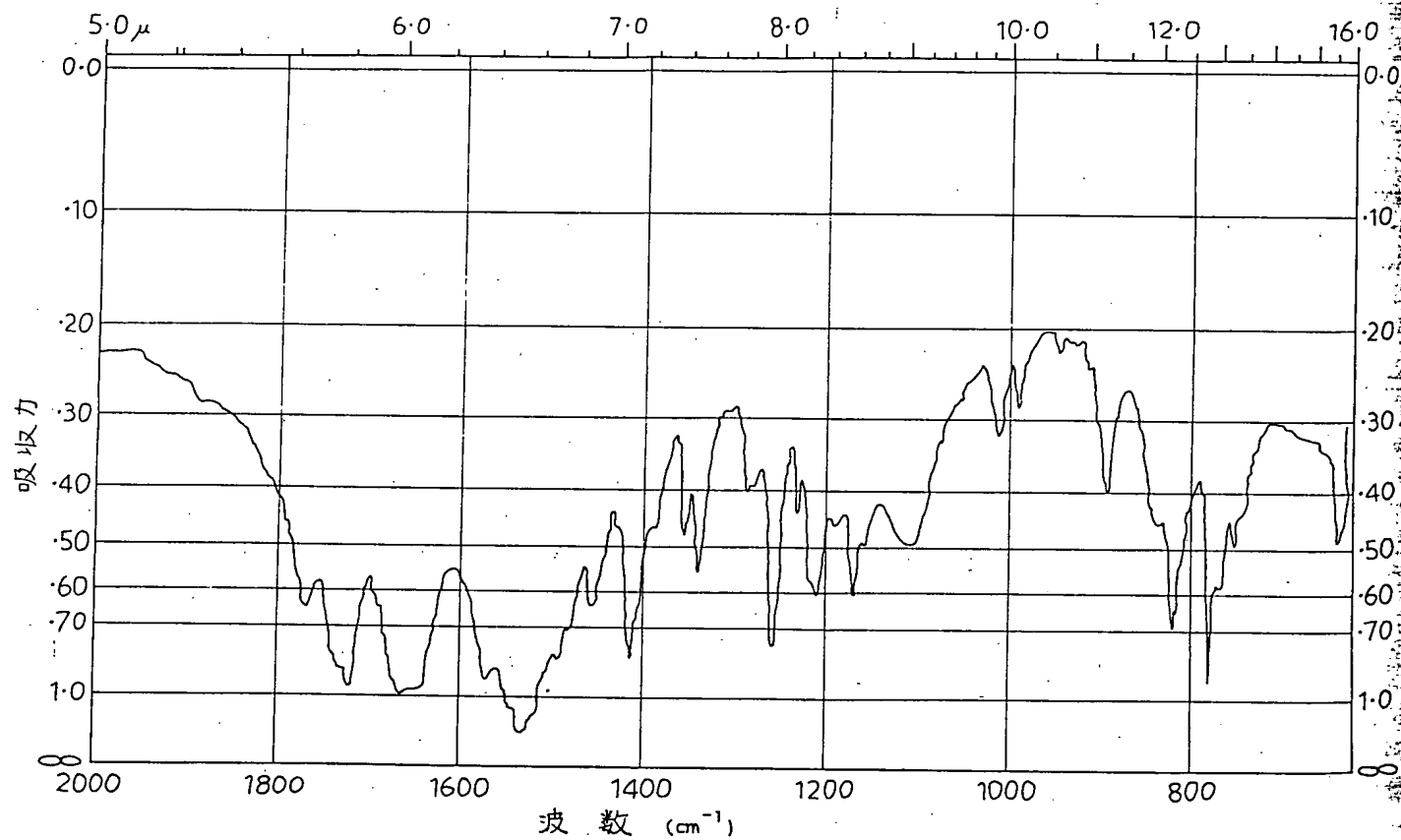
7 補正の内容

(1) 別紙のとおり

(2) 明細書4頁下から4行の「添付図面」を「第1図及び
第2図」と訂正する。



第 1 図



第 2 図

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☒ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☒ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☒ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.